

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年9月27日 (27.09.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/70746 A1(51) 国際特許分類: C07D 491/048, 453/02,
519/00, A61K 31/4741, A61P 43/00, 29/00, 11/00, 11/06,
19/02, 37/06, 3/10, C12N 1/20, 15/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02277

(22) 国際出願日: 2001年3月22日 (22.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-87121 2000年3月23日 (23.03.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町
四丁目1番1号 Osaka (JP).

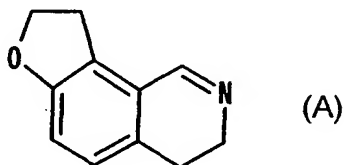
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川野泰彦
(KAWANO, Yasuhiko) [JP/JP]; 〒565-0806 大阪府吹田市樫切山21番D-402号 Osaka (JP). 松本辰美 (MAT-
SUMOTO, Tatsumi) [JP/JP]; 〒590-0113 大阪府堺市晴
美台2丁44番9号 Osaka (JP). 内川 治 (UCHIKAWA,
Osamu) [JP/JP]; 〒655-0002 兵庫県神戸市垂水区小
束山2丁目15番地の16-Hyogo (JP). 藤井伸寛 (FUJII,
Nobuhiro) [JP/JP]; 〒567-0021 大阪府茨木市三島丘2
丁目30番1-606号 Osaka (JP). 榎井直樹 (TARUI, Naoki)
[JP/JP]; 〒631-0061 奈良県奈良市三碓1丁目6番1号
Nara (JP).(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi
et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁
目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka
(JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

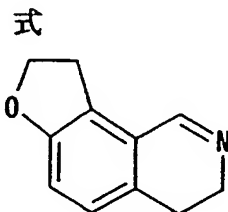
[続葉有]

(54) Title: FUROISOQUINOLINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: フロイソキノリン誘導体、その製造法および用途

(57) Abstract: Compounds having the partial structure represented
by the following formula (A) or salts thereof which have an excel-
lent phosphodiesterase (PDE) IV inhibitory effect and are useful as
preventives and remedies for diseases caused by inflammation, for
example, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease
(COPD), rheumatoid arthritis, autoimmune disease and diabetes.

(57) 要約:



で表わされる部分構造を有する化合物またはその塩は、優れたホスホジエステラ
ーゼ(PDE) IV 阻害作用を有しており、炎症に起因する疾患、例えば気管支喘息、
慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病などの予防・
治療剤として有用である。

WO 01/70746 A1



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

フロイソキノリン誘導体、その製造法および用途

5 技術分野

本発明は、ホスホジエステラーゼ(PDE) IV 阻害作用を有し、炎症に起因する疾患、例えば気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病などの予防・治療剤として有用な新規フロイソキノリン誘導体、その製造法および用途に関する。

10

背景技術

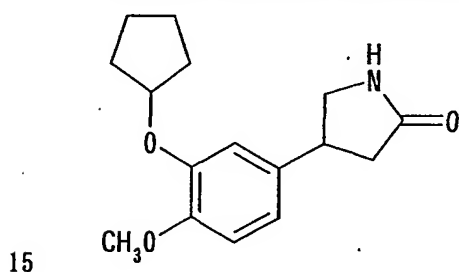
今日、多くのホルモンや神経伝達物質は細胞内のセカンドメッセンジャーであるサイクリックアデノシン-3',5'-リン酸 (cAMP) の細胞内濃度の上昇あるいは低下させることにより、それらの細胞機能を調節している。この cAMP の細胞内濃度は合成酵素および分解酵素により制御されている。すなわち cAMP はアデニルシクラーゼにより産生され、ホスホジエステラーゼ (PDE) により分解される。この分解酵素はサイクリックグアノシン-3',5'-リン酸 (cGMP) の分解をも制御している。

これまでに PDE は、7 種のアイソザイムの存在が明らかにされており [フィジオロジカル レビュー (Physiological Reviews), 75 巻, 725 頁 (1995)., エンドクリン レビュー (Endocrine Reviews), 16 巻, 370 頁 (1995).], 中枢、循環器、呼吸器、消化器、生殖器、血球、気管平滑筋などの各種の細胞においてそれらが細胞内 cAMP、cGMP の濃度を調節し、細胞機能を制御している。そして好酸球、好中球、単球、T-リンパ球、マクロファージなどの炎症細胞には PDE の 1 つのアイソザイムである PDE IV 型が主に存在することが知られている [クリニカル アンド エクスペリメンタル アレルギー (Clinical and Experimental Allergy), 22 巻, 337 頁 (1992).].

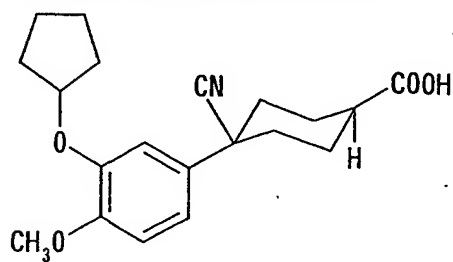
気管支喘息の治療薬として主に 3 種類に大別される薬物が用いられている。すなわち、気管支拡張薬 (例えば、 β -アドレナリン受容体作動薬)、抗炎症薬 (例えば、

コルチコステロイド)、および気管拡張作用と抗炎症作用を併有するキサンチン誘
 導体(例えば、テオフィリン)の3種類である。なかでもテオフィリンは古くから喘
 息の治療薬として広く用いられている。そして、テオフィリンの気管支拡張作用が
 PDE 阻害作用に基づくことが明らかになり、最近注目を集めている。しかしながら、
 5 テオフィリンは非選択的 PDE 阻害剤であり、心血管系への副作用がしばしば観察
 され、血中濃度を厳格にコントロールする必要がある。したがって喘息等の炎症性
 疾患の治療薬には PDE IV 型のみを選択的に阻害して、PDE のその他のアイソザ
 イムには作用しない薬物が望まれている。

PDE IV 型選択的阻害剤が有効な喘息等の炎症性疾患の治療薬となり得る可能
 10 性を示した研究結果が報告されている [プルモナリー ファーマコロジー
 (Pulmonary Pharmacology), 7 巻, 1 頁 (1994).]. それ故に PDE IV 型選択的阻
 害剤が抗炎症作用と気管支拡張作用を有することが示唆され、喘息等の炎症性疾
 患の治療効果を示すものと期待できる。事実 PDE IV 型選択的阻害作用を有する
 化合物の開発が全世界で活発に進められている。例えば、式



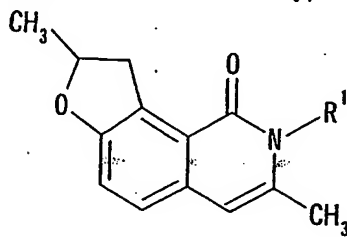
で示される構造式を有するロリプラム(特開昭50-157360号公報)や式



で示される構造式を有するSB 207499 [ザ ジャーナル オブ ファー
 マコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティクス(The Journal of
 20 Pharmacology and Experimental Therapeutics), 287 巻, 988 頁(1998)., ジャー
 ナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry),
 41 巻, 821 頁(1998).] が開発研究の途上にある。しかしながら、現在までに臨床

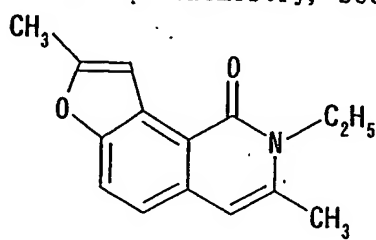
上適用されるまでには至っておらず、さらに有用な薬剤の開発が囑望されている。

一方、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー セクションB (Indian Journal of Chemistry, Section B) 31 B巻、578頁 (1992) には、式



- 5 〔R¹はエチル基またはフェニル基を示す〕で表される化合物の合成法が開示されている。

また、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー セクションB (Indian Journal of Chemistry, Section B) 33 B巻、552頁 (1994) には、式



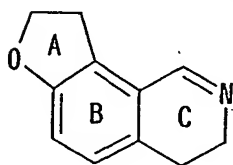
- 10 で表される抗菌作用を有する化合物が開示されている。

新規な化学構造を有し、強い選択的 PDE IV 型阻害剤は炎症を伴う広範囲な疾患に対して十分な予防あるいは治療効果が期待でき、その開発が求められている。本発明の課題は PDE IV 型選択的阻害作用を有し、細胞内の cAMP 濃度を上昇させることにより、気管支拡張作用および抗炎症作用を示し、さらに安全性面などの

- 15 点で優れた新規複素環化合物を提供することにある。

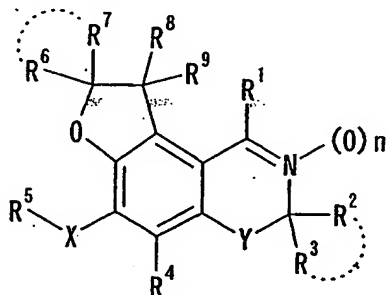
発明の開示

本発明者らは、種々鋭意研究を行った結果、式



- 20 〔式中、A環、B環およびC環はそれぞれ置換基を有していてもよい〕で表わさ

れる部分構造を有する新規なフロイソキノリン化合物（以下、化合物（I）と略記する場合がある）、特に、フロイソキノリン骨格の1位、2位、3位、4位、5位、6位、8位、9位などに置換基を導入したところに化学構造上の大きな特徴を持つ、式

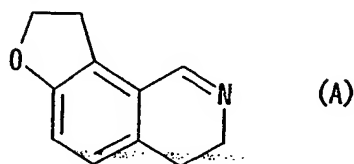


- 〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいアミノ基を、 R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^4 は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、 R^5 は（1）水素原子、（2）置換基を有していてもよい炭化水素基、（3）アシル基、（4）置換基を有していてもよい複素環基または（5）ハロゲン原子を、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^8 および R^9 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、Xは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を、Yは置換基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を、nは0または1を示す。〕で表される新規なフロイソキノリン化合物（以下、化合物（I'）と略記する場合がある）もしくはその塩またはそのプロドラッグあるいはそれらの水和物を初めて合成することに成功し、これらの化合物がその特異な化学構造に基づいて、予想外にも優れたホスホジエステラーゼ（PDE）IV 阻害作用を有し、炎症に起因する疾患、例えば気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病などの予防、治療剤として用いられることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づき、さ

らに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

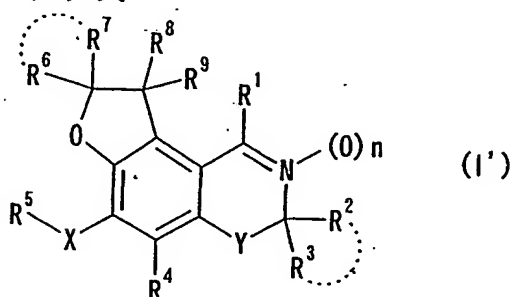
すなわち、本発明は、

〔1〕式



5 で表わされる部分構造を有する化合物またはその塩、

〔2〕式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいアミノ基を、

10 R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、

R^4 は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、

15 R^5 は（1）水素原子、（2）置換基を有していてもよい炭化水素基、（3）アシル基、（4）置換基を有していてもよい複素環基または（5）ハロゲン原子を、

20 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、

R^8 および R^9 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

Xは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有して

いてもよい窒素原子を、

Yは置換基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を、

nは0または1を示す。〕で表される第〔1〕項記載の化合物、

〔3〕 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基
5 またはアシル基を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素または複素環を形成してもよく、 R^4 が水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^6 および R^7 がそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素環を形成してもよく、Yが水酸
10 基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を示す第〔2〕項記載の化合物、

〔4〕 R^1 が以下の(i)～(iii)のいずれかを示す：

- (i) (1) ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3) ニトロ基、
(4) シアノ基、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(6) ハロ
15 ゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、(8) C_{3-6} シクロアルキル基、(9) C_{6-14} アリール基、
(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(12) ヒドロキシ基、(13) アミノ基、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(16)
20 ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素
25 環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-

- チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する
- 5 5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、
- 10 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシルスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシルスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシルスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシルスルホニルから選ばれるアシル基、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、
- 15 C_{6-14} アリールカルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、(20) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{6-14} アリールカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリールカルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ基、(21) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1
- 20 ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員複素環基、(22) ホスホノ基、(23) C_{6-14} アリールオキシ基、(24) ジ- C_{1-6} アルコキシホスホリル基、(25) C_{6-14} アリールチオ基、(26) ヒドラジノ基、(27) イミノ基、(28) オキソ基、(29) ウレイド基、(30) C_{1-6} アルキルウレイド基、(31) ジ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(32) オキシド基および(33) 前記(1)～(32)の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからなる群(以下、置換基A群と略記する)から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル

基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基、

- 5 (iii) 以下の (ia) ~ (iiia) から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基：

(ia) 水素原子、

- (iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

- (iiia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバ

モイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

R^2 および R^3 がそれぞれ以下の (i) ~ (iii) のいずれかを示す：

(i) 水素原子、

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選

ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；

R^4 が (i) 水素原子、(ii) シアノ基、

(iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(iv) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオ

カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、または

(v) 式-OR⁴

(R⁴)は①水素原子、

②前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または

③前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルチオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカル

- ボニル、 C_{7-16} アラルキルーチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す)で表される基を;

R^5 が以下の(i) ~ (v)のいずれかを示す:

- (i) 水素原子、
- (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、
- (iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルーチオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルー

- チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する
- 5 5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、
- 10 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、
- 15 (iv) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環、
- (v) ハロゲン原子；
- R^6 および R^7 がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基A群から選
- 20 れる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を示し、
- R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリール
- 25 アミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；
- R^8 および R^9 がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基A群から選
- れる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6}

アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アララルキル基を；

Xが (i) 結合手、(ii) 酸素原子、(iii) 酸化されていてもよい硫黄原子、
 (iv) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していても
 5 よい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロ
 アルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アララル
 キル基を有していてもよい窒素原子、

(v) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホル
 ミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロア
 10 ルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボ
 ニル、 C_{7-16} アララルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、
 C_{7-16} アララルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子およ
 び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素
 環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カル
 15 バモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子
 および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員
 複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-
 チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカ
 ルボニル、 C_{7-16} アララルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオ
 20 カルボニル、 C_{7-16} アララルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原
 子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する
 5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル
 -チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール
 -チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選
 25 ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイ
 ル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、
 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールス
 ルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフ
 イノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィ

ニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を有する窒素原子、または

- (vi) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を有する窒素原子を；

Yが①前記置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいメチレン基または②カルボニル基を；

nが0または1を示す第〔2〕項記載の化合物、

- 〔5〕 R^1 が（1）置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、（2）置換基を有していてもよい複素環基、（3）置換基を有していてもよい脂肪族環状炭化水素基または（4）式 $-L-R^{1a}$ [式中、Lはメチレン、カルボニルまたは置換基を有していてもよい窒素原子を、 R^{1a} は水素原子、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す] で表わされる基である第〔2〕項または第〔3〕項記載の化合物、

- 〔6〕 R^1 が以下の（i）～（iv）のいずれかを示す第〔5〕項記載の化合物：

（i）前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基、

- （ii）前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基、

（iii）前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

（iv）式 $-L-R^{1a}$ [式中、Lが（a）メチレン、（b）カルボニルまたは

（c）以下の（ia）～（iiia）で置換されていてもよい窒素原子：

- （ia）水素原子、

（iia）前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

- (iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、
- 25 R^{1a} が (i) 水素原子、
- (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{6-14} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員芳香族複素環基、

(iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基を有していてもよい水酸基または

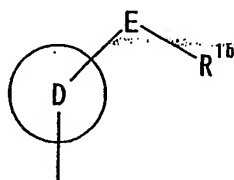
- 5 (iv) 以下の (ia) ~ (iia) で置換されていてもよいアミノ基：

(ia) 水素原子、(iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、

- 10 (iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子
- 15 および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリール
- 20
- 25

ルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す]で表わされる基、

5 [7] R^{1a} が式



[式中、 R^{1b} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、D環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を、Eは結合手、メチレン、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または式 $-CS-O-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-(CH_2)_k-CO-$ 、 $-NR^{1c}-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-O-CS-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-(CH_2)_m-NR^{1c}-$ [式中、 R^{1c} は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアシル基を、kは0または1を、mは0ないし3の整数を示す]で表される基である第〔2〕項記載の化合物、

20 [8] R^{1b} が (i) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を；

25 D環が (i) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール環、または (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から

選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を;

Eが以下の(i) ~ (viii) のいずれかを示す:

(i) 結合手、(ii) メチレン、(iii) 酸素原子、(iv) 酸化されていてもよい硫黄原子、

- 5 (v) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基を有していてもよい窒素原子、

- (vi) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、スルフ

イノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を有する窒素原子、

- (vii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を有する窒素原子、

- (viii) 式 $-CS-O-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-(CH_2)_k-CO-$ 、 $-NR^{1c}-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-O-CS-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ または $-NR^{1c}-CO-(CH_2)_m-NR^{1c}-$ 〔式中、 R^{1c} が (ia) 水素原子、 (iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基または

- (iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子か

ら選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

k が 0 または 1 を、m が 0 ないし 3 の整数を示す] で表される基、
である第〔7〕項記載の化合物、

10 〔9〕 R^{1b} が

(1) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環- C_{1-6} アルキルカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環-アミノ、スルファモイル- C_{6-14} アリール、カルボキシ- C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{6-14} アリール、カルバモイル- C_{6-14} アリール、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{6-14} アリール、および炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環-カルバモイル- C_{6-14} アリールから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(2) C_{3-6} シクロアルキル基、

(3) C_{6-14} アリール基 [この C_{6-14} アリール基は、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、ホルミルアミノ、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルおよび C_{7-16} アラキルオキシ-カルボニルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、または

(4) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基 [この複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル、カルバモイル、オキシ、および炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよい] を；

D環が(i) C_{6-14} アリール環または(ii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を；

Eが(i)結合手、(ii)メチレン、(iii) O、(iv) S、(v) SO、(vi) SO₂、(vii) -NH-、(viii) -N (C_{1-6} アルキル) -、(ix) -N (C_{1-6} アルキル-カルボニル) -、(x) -N (C_{1-6} アルコキシ-カルボニル) -、(xi) -N (C_{1-6} アルキル-スルホニル) -、(xii) -CO-O-、(xiii) -S-CO-、(xiv) 式- (CH₂)_k-CO- [式中、kは0または1を示す] で表される基、(xv) -NR^f-CO-(CH₂)_{m1}- [式中、R^fは水素原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する複素環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を、m1は0ないし3の整数を示す] で表される基、(xvi) -NR^g-SO₂-(CH₂)_{m2}- [式中、R^gは水素原子または C_{1-6} ア

ルキル-スルホニル基を、 m_2 は0を示す] で表される基、

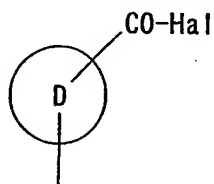
(xvii) $-\text{SO}_2-\text{NR}^h-(\text{CH}_2)_{m_3}-$ [式中、 R^h は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 m_3 は0または1を示す] で表される基

(xviii) $-\text{O}-\text{CS}-\text{NR}^i-(\text{CH}_2)_{m_4}-$ [式中、 R^i は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 m_4 は0または1を示す] で表される基、

(xix) $-\text{NR}^j-\text{CO}-\text{NR}^k-(\text{CH}_2)_{m_5}-$ [式中、 R^j は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 R^k は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 m_5 は0または1を示す] で表される基、

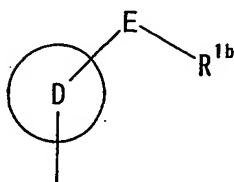
(xx) $-\text{NR}^L-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{m_6}-\text{NR}^m-$ [式中、 R^L は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 R^m は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 m_6 は0または1を示す] で表される基を示す第〔7〕項記載の化合物、

〔10〕 R^1 が式

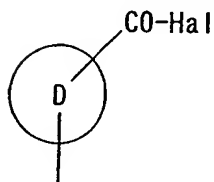


〔式中、 Hal はハロゲン原子を、 D 環は第〔7〕項記載と同意義を示す] で表される基である第〔2〕項記載の化合物、

〔11〕 R^1 が式



〔式中、各記号は第〔7〕項記載と同意義を示す] で表される基または式



〔式中、各記号は第〔7〕項記載と同意義を示す] で表される基を、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形

成してもよく、 R^4 が水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または式 $-OR^4$ (R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示す) で表される基を、 R^5 が置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^6 および R^7 がそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^8 および R^9 が水素原子を、 X が酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 Y が1または2個の C_{1-6} アルキル基を有していてもよいメチレンを、 n が0または1を示す第〔2〕項記載の化合物、

〔12〕 R^1 が

10 (i) 以下の(1) ~ (23) から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール基:

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) C_{1-6} アルキル基

15 [この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルおよびカルボキシから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(4) C_{3-6} シクロアルキル基、

(5) C_{6-14} アリール基

25 [この C_{6-14} アリール基は、アミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン原子またはカルボキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、ウレイド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル

スルホニル) アミノ、(C₁₋₆アルキル) (C₁₋₆アルキル-カルボニル) ア
 ミノ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルアミノ、C₆₋₁₄アリ
 キルオキシ-カルボニルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ-C₁₋₆
 アルキル-カルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルチオ-C₁₋₆アルキル-カルボ
 5 ニルアミノ、C₁₋₆アルキル-スルフィニル-C₁₋₆アルキル-カルボニルア
 ミノ、C₁₋₆アルキル-スルホニル-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、C₆₋₁₄アリ
 ールオキシ-カルボニルアミノおよびヒドロキシ-C₁₋₆アルキル
 -カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(6) ハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシ-C₆₋₁₄アリールを有していても
 10 よいC₁₋₆アルコキシ基、

(7) C₆₋₁₄アリールオキシ基、

(8) カルバモイルを有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、

(9) カルバモイルを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、

(10) C₆₋₁₄アリールチオ基、

15 (11) ヒドロキシ基、

(12) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ない
 し4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基

[この複素環基は、オキシ、カルボキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-
 カルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-カ
 20 ルボニル-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、カルバモイル-
 C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルキル-カルバモイル-C₁₋₆アルキルから選
 ばれる置換基を有していてもよい]、

(13) カルボキシ基、

(14) 式-CO-Hal (Halはハロゲン原子を示す) で表される基、

25 (15) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、

(16) C₁₋₆アルキル-スルホニル基、

(17) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、

(18) スルファモイル基

[このスルファモイル基は、C₁₋₆アルキル、カルバモイル-C₁₋₆アルキル、

C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、オキソ基を有していてもよい5ないし8員複素環- C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ- C_{6-14} アリールから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい]、

5 (19)式- NR^aR^b で表わされる基

- [R^a および R^b はそれぞれ(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、(v)ジ- C_{1-6} アルキルアミノメチレンスルファモイル- C_{1-6} アルキル、(vi)カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(vii)スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキルスルホニル、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(x)ジ- C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{2-6} アルケニル、(xi) C_{6-14} アリール、(xii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環基[この5または6員複素環基は、アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミドおよび C_{1-6} アルキルスルホニルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、(xiii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、(xiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xv) C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xvi) C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xvii)アミノ- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xviii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル-アミノ- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xix) C_{6-14} アリールカルボニル、(xx)カルボキシ- C_{6-14} アリールカルボニル、(xxi) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリールカルボニル、(xxii)ハロゲン原子、オキソまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、(xxiii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6}

- アルキル-カルボニル、(xxiv) C_{6-14} アリール-オキシ-カルボニル、(xxv) カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(xxvi) カルバモイル、(xxvii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル、(xxviii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノを有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル、(xxix) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環-カルバモイル、(xxx) C_{2-6} アルケニル-カルボニル、(xxxi) オキソ基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、
- 10 (xxxii) (オキソ基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環)(C_{1-6} アルキル)アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiii) (オキソ基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環)
- 15 (C_{1-6} アルキルカルボニル)アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキルカルボニル (硫黄原子は酸化されていてもよい)、(xxxv) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、(xxxvi) スルファモイルまたは (xxxvii) C_{1-6} アルキルスルファモイルを示す]、
- 20 (20) 式 $-C(=O)NR^cR^d$ で表わされる基
- [R^c および R^d はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環- C_{1-6} アルキル、(iv) カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、(vi) ジ-
- 25 C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、(vii) カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキル、(ix) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環- C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキル、(x) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1

- ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環-アミノ- C_{1-6} アルキル、(xi) スルファモイル- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(xii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-14} アリール、(xiii) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール、(xiv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環[この 4 ないし 10 員複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルおよびオキソから選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよい]、(xv) C_{6-14} アリール-カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(xvi) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルまたは (xvii) オキソ基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環-カルバモイル- C_{1-6} アルキルを示す。]

(21) シアノ基、

(22) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルチオ基、

- 15 (23) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイルオキシ基；

(ii) 以下の (1) ~ (8) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5 ないし 14 員複素環基：

(1) ハロゲン原子、

- 20 (2) C_{1-6} アルキル基[このアルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-アミノ、ジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環基、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環-カルバモイル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(3) C_{1-6} アルコキシ基、

- (4) C_{6-14} アリール基、
- (5) C_{7-16} アラルキル基 [この C_{7-16} アラルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- (6) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基 [この4ないし10員複素環基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、
- 10 オキソ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、
- (7) オキソ基、
- (8) オキシド基；
- 15 (iii) C_{3-6} シクロアルキル基；または
- (iv) 式 $-L'-R^{1a'}$ (L' はメチレン、カルボニルまたは置換基を有していてもよい窒素原子を示し、 $R^{1a'}$ は(1) 水素原子、(2) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(3) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい水酸基、(4)
- 20 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-アミノ基、(6) C_{6-14} アリール-アミノ基または(7) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環-アミノ基を示す) で表される基を示し、
- 25 R^2 および R^3 がそれぞれ(1) 水素原子、(2) ①ハロゲン原子、② C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルおよび C_{7-16} アラルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい水酸基、③1または2個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルおよび C_{6-14} アリール-カルボニルから選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、④炭素

原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基、⑤C₁₋₆アルキルで置換されているもよいチオ基、⑥C₁₋₆アルキルースルフィニル基または⑦C₁₋₆アルキルースルホニル基で置換されているもよいC₁₋₆アルキル基または(3)C₁₋₆アルコキシカルボニル基を示し、

R²とR³は隣接する炭素原子と共にC₃₋₈シクロアルカンを形成してもよく、

R⁴が(i)水素原子、(ii)シアノ基、(iii)C₁₋₆アルキル基[このC₁₋₆アルキル基は、(1)ハロゲン原子、(2)シアノ基、(3)C₁₋₆アルコキシ基、(4)ヒドロキシ基、(5)アミノ基、(6)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(7)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(8)トリ-C₁₋₆アルキルアンモニウム基、(8)オキソを有しているもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(9)C₆₋₁₄アリールチオ、(10)ウレイド、(11)カルボキシ、(12)カルバモイル、(13)C₁₋₆アルコキシカルボニル、(14)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(15)ホルミルアミノおよび(16)C₁₋₆アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基を有しているもよい]、(iv)C₂₋₆アルケニル基または(v)ホルミル基を；

Xが結合手、酸素原子、酸化されているもよい硫黄原子、-NH-または-N(メチル)-を示し、

R⁵が

Xが結合手の時、(i)水素原子、(ii)C₁₋₆アルキル基または(iii)ハロゲン原子を示し、

Xが酸素原子の時、(i)水素原子、(ii)C₁₋₆アルキル基[このC₁₋₆アルキル基は(1)ハロゲン原子、(2)ヒドロキシ基、(3)アミノ基、(4)カルボキシ、(5)カルバモイル、(6)C₁₋₆アルコキシカルボニル、(7)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(8)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(9)オキソを有しているもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複

- 素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、(iii) C_{2-6} アルケニル基
 [この C_{2-6} アルケニル基は C_{6-14} アリールを有していてもよい]、(iv) C_{2-6} アルキニル基、(v) C_{3-6} シクロアルキル基、(vi) C_{7-16} アラルキル基、
 (vii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(viii) C_{6-14} アリール-カルボニル基、
 5 (ix) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(x) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-
 チオカルバモイル基、(xi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スル
 ホニル基または (xii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から
 選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環基 [この
 複素環基は C_{6-14} アリールを有していてもよい] を示し、
 10 X が酸化されていてもよい硫黄原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基または (ii)
 モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を、
 X が $-NH-$ または $-N$ (メチル) $-$ の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アル
 キル基 [この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していて
 もよい]、(iii) ホルミル、(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(v) C_{1-6} アル
 15 コキシ-カルボニル基、(vi) カルバモイル基、(vii) モノ-またはジ- C_{1-6}
 アルキル-カルバモイル基または (viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル基を示
 し、
 R^6 および R^7 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカンを形成してもよ
 20 く、
 R^8 および R^9 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、
 Y が ① 1 または 2 個の C_{1-6} アルキルまたは水酸基を有していてもよいメ
 チレン基または ② カルボニル基を、
 n が 0 または 1 を示す第〔2〕項記載の化合物、
 25 〔13〕 R^1 が
 (i) 以下の (1) ~ (20) から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい
 C_{6-14} アリール基：
 (1) ハロゲン原子、
 (2) ニトロ基、

- (3) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルボキシから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- (4) C_{3-6} シクロアルキル基、
- (5) C_{6-14} アリール基
- 10 [この C_{6-14} アリール基は、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- (6) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ- C_{6-14} アリールを有していてもよい
- 15 C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基、
- (8) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (9) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (10) C_{6-14} アリールチオ基、
- 20 (11) ヒドロキシ基、
- (12) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基 [この複素環基は、オキシ、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい]、
- 25 (13)カルボキシ基、
- (14)式 $-CO-Hal$ (Hal はハロゲン原子を示す)で表される基、
- (15) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (16) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、

- (17) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (18) スルファモイル基 [このスルファモイル基は、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- (19) 式 $-NR^aR^b$ で表わされる基 [R^a および R^b はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、(v) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ-メチレン-スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(vi) カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(vii) スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(x) ジ- C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{2-6} アルケニル、(xi) C_{6-14} アリール、(xii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環基 [この複素環基は、アミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキル-スルホニルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、(xiii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xv) C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvi) C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvii) アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xviii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xix) C_{6-14} アリール-カルボニル、(xx) カルボキシ- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xxi) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xxii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-カルボニル、(xxiii) C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxiv) C_{6-14} アリール-オキシカルボニル、(xxv) カルボキシ- C_1

-₆アルキルまたは (xxvi) カルバモイルを示す]、

- (20)式 $-C(=O)NR^cR^d$ で表わされる基 [R^c および R^d はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環- C_{1-6} アルキル、(iv) カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、(vi) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、(vii) カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキル、(ix) 窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環- C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキル、(x) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環-アミノ- C_{1-6} アルキル、(xi) スルファモイル- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(xii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-14} アリール、(xiii) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ基を有する C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール、(xiv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環基 [この複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、オキソから選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよい] または (xv) C_{6-14} アリール-カルバモイル- C_{1-6} アルキルを示す] ;
- (ii) 以下の (1) ~ (8) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5 ないし 14 員複素環基 :
- (1) ハロゲン原子、
 - (2) C_{1-6} アルキル基 [このアルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-アミノ、ジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環基、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし

3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環-カルバモイル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]

(3) C_{1-6} アルコキシ基、

(4) C_{6-14} アリール基、

- 5 (5) C_{7-16} アラルキル基 [この C_{7-16} アラルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、

- 10 (6) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基 [この4ないし10員複素環基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、オキソ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、

15 (7) オキソ基、

(8) オキシド基；

(iii) C_{3-6} シクロアルキル基；または

(iv) 式 $-L'-R^{1a}$ (L' はメチレン、カルボニルまたは $-NH-$ を示し、 R^{1a}

- 20 は(1) 水素原子、(2) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(3) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい水酸基、(4) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-アミノ基、(6) C_{6-14} アリール-アミノ基または(7) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環-アミノ基を示す) で表される基を示し、

R^2 および R^3 がそれぞれ(1) 水素原子、(2) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または(3) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示し、

R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカンを形成してもよく、
 R^4 が (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は、(1)
ハロゲン原子、(2) シアノ基、(3) C_{1-6} アルコキシ基、(4) ヒドロキシ基、
(5) アミノ基、(6) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(7) ジ- C_{1-6} アルキル
5 アミノ基、(8) トリ- C_{1-6} アルキルアンモニウム基、(9) オキソを有してい
てもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ない
し3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(10) C_{6-14} アリール
チオ、(11) ウレイド、(12) カルボキシ、(13) カルバモイル、(14) C_{1-6}
アルコキシ-カルボニル、(15) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(16)
10 ホルミルアミノ、(17) C_{1-6} アルキル-カルボキサミドから選ばれる置換基を
有していてもよい] または (iii) C_{2-6} アルケニル基を;

Xが結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ または $-N$ (メチル) $-$ を示し、
 R^5 が

Xが結合手の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) ハロゲン原
15 子を示し、

Xが酸素原子の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキ
ル基は (1) ハロゲン原子、(2) ヒドロキシ基、(3) アミノ基、(4) カルボキ
シ、(5) カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(7) モノ- C_{1-6}
アルキル-カルバモイル、(8) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(9) オ
20 キソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から
選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ば
れる置換基を有していてもよい]、(iii) C_{2-6} アルケニル基 [この C_{2-6} アルケ
ニル基は C_{6-14} アリールを有していてもよい]、(iv) C_{2-6} アルキニル基、(v)
 C_{3-6} シクロアルキル基、(vi) C_{7-16} アラルキル基、(vii) C_{1-6} アルキル-カル
25 ボニル基、(viii) C_{6-14} アリール-カルボニル基、(ix) C_{1-6} アルコキシ-カル
ボニル基、(x) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xi) ハロ
ゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル基または(xii) 炭素原子以
外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子
を含有する4ないし10員複素環基 [この複素環基は C_{6-14} アリールを有してい

てもよい]を示し、

Xが硫黄原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を、

5 Xが-NH-または-N(メチル)-の時、(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基[この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい]、(iii)ホルミル、(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(vi)カルバモイル基、(vii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基または(viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル基を示し、

10 R^6 および R^7 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカンを形成してもよく、
 R^8 および R^9 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、
Yが水酸基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を、
nが0または1を示す第〔3〕項記載の化合物、

15 〔14〕 R^2 および R^3 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示す第〔2〕項記載の化合物、

〔15〕 R^4 が水素原子を示す第〔2〕項記載の化合物、

〔16〕 R^6 および R^7 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示す第〔2〕項記載の化合物、

〔17〕 R^8 および R^9 が水素原子を示す第〔2〕項記載の化合物、

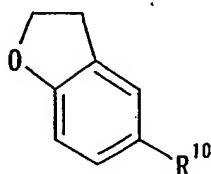
20 〔18〕 nが0を示す第〔2〕項記載の化合物、

〔19〕 (i) 2-(メチルスルフィニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド、(ii) N-(メチルスルホニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、
25 〔iii〕 N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、
(iv) N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(v) N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-

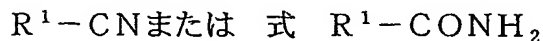
- h) イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、 (vi) N-エチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、 (vii) N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド、
- 5 (viii) N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、 (ix) 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド、 (x) N-[2-アミノ-2-オキソエチル]-3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
- 10 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、 (xi) N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、 (xii) N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、 (xiii) N-(ヒドロキシメチル)-3-(3,4,8,9-
- 15 テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、またはその塩、

[20] 第[2]項記載の化合物のプロドラッグ、

[21] (1) 式

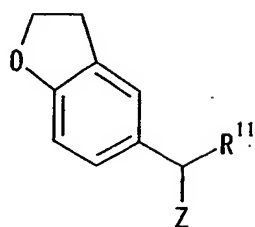


- 20 [式中、 R^{10} は置換基を有していてもよいビニル基またはアリル基を示す]で表される部分構造を有する化合物またはその塩と式



[式中、 R^1 は第[2]項記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させるか、または

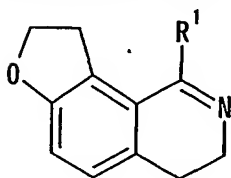
- 25 (2) 式



〔式中、 R^{11} は置換基を有していてもよいメチル基を、 Z は置換基を有していてもよい水酸基またはハロゲン原子を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩と式



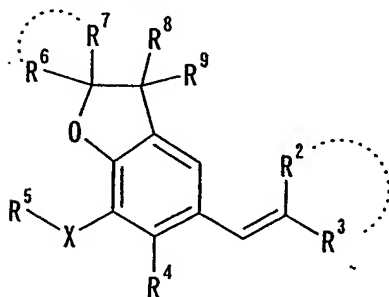
〔式中、 R^1 は第〔2〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式



〔式中、 R^1 は前記と同意義を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の製造法、

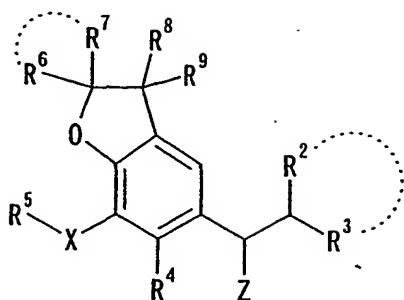
10

〔22〕式

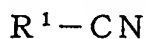


〔式中、各記号は第〔2〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式 R^1-CN または 式 R^1-CONH_2

15 〔式中、 R^1 は第〔2〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させるか、または

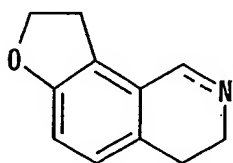


〔式中、Zは置換基を有していてもよい水酸基またはハロゲン原子を、他の記号は第〔2〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



- 5 〔式中、 R^1 は第〔2〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする第〔2〕項記載の化合物の製造法、

〔23〕式



(A-1)

- 10 〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩を含有してなるホスホジエステラーゼ IV 阻害剤、

〔24〕、第〔1〕項記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、

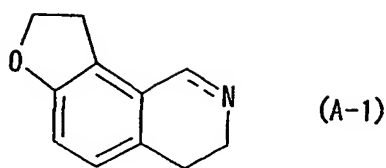
〔25〕第〔2〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

- 15 〔26〕、ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤である第〔24〕項または第〔25〕項記載の医薬組成物、

〔27〕、炎症性疾患の予防・治療剤である第〔23〕項～第〔26〕項記載の医薬組成物、

- 20 〔28〕、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤である第〔23〕項～第〔26〕項記載の医薬組成物、

〔29〕 (1) 式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩と（２）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物とを組み合わせる医療薬、

〔３０〕（１）第〔１〕項記載の化合物またはその塩と（２）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物とを組み合わせる医療薬、

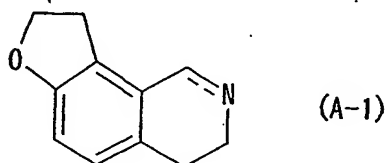
〔３１〕（１）第〔２〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグと（２）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物とを組み合わせる医療薬、

〔３２〕炎症性疾患の予防・治療剤である第〔２９〕項～第〔３１〕項記載の医療薬、

〔３３〕喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤である第〔２９〕項～第〔３１〕項記載の医療薬、

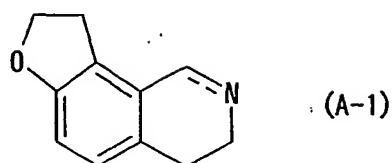
〔３４〕エシエリヒア コリ BL21/pPDE4D3 (FERM BP-7075)、

〔３５〕哺乳動物に対して式



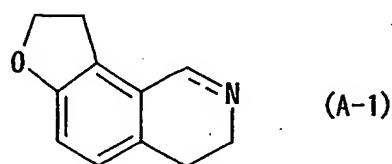
〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ IV 阻害方法、

〔３６〕哺乳動物に対して式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法、

- 5 〔37〕哺乳動物に対して式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法、

- 10 〔38〕哺乳動物に対して第〔1〕項記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ IV 阻害方法、

〔39〕哺乳動物に対して第〔1〕項記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法、

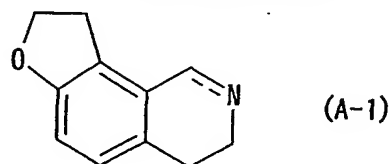
- 15 〔40〕哺乳動物に対して第〔1〕項記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法、

〔41〕哺乳動物に対して第〔2〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ IV 阻害方法、

- 20 〔42〕哺乳動物に対して第〔2〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法、

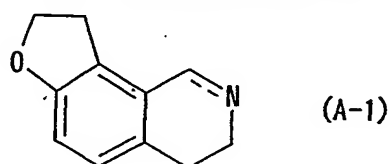
〔43〕哺乳動物に対して第〔2〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法、

〔44〕 哺乳動物に対して（１）式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量と（２）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法、

〔45〕 哺乳動物に対して（１）式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量と（２）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法、

〔46〕 哺乳動物に対して（１）第〔１〕項記載の化合物またはその塩の有効量と（２）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法、

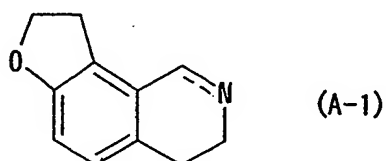
〔47〕 哺乳動物に対して（１）第〔１〕項記載の化合物またはその塩の有効量と（２）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法、

〔48〕 哺乳動物に対して（１）第〔２〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量と（２）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗

炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法、

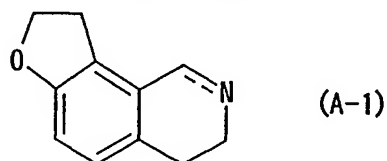
- 〔49〕哺乳動物に対して（1）第〔2〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量と（2）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法、

〔50〕ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を製造するための式



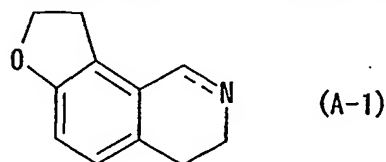
- 10 〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用、

〔51〕炎症性疾患の予防・治療剤を製造するための式



- 15 〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用、

〔52〕喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤を製造するための式



- 20 〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用、

〔53〕ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を製造するための第〔1〕項記載の化合物またはその塩の使用、

〔54〕炎症性疾患の予防・治療剤を製造するための第〔1〕項記載の化合物またはその塩の使用、

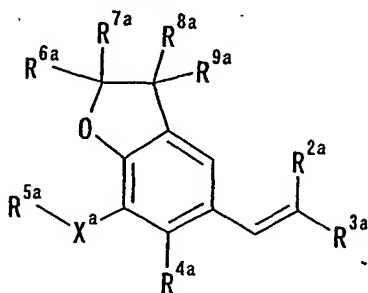
〔55〕喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤を製造するための第〔1〕項記載の化合物またはその塩の使用、

〔56〕ホスホジエステラーゼIV阻害剤を製造するための第〔2〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

〔57〕炎症性疾患の予防・治療剤を製造するための第〔2〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

〔58〕喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤を製造するための第〔2〕項記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

〔59〕式



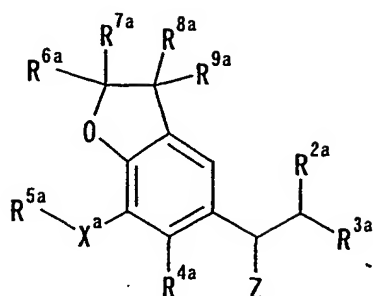
〔式中、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基またはアシル基を示し、

R^{4a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、

R^{5a} は置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を、

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

X^a は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を示す。〕 または式



〔式中、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基またはアシル基を示し、

R^{4a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、

R^{5a} は置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を、

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

X^a は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を、

Zは置換基を有していてもよい水酸基またはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物またはその塩、

〔60〕 R^{2a} および R^{3a} がそれぞれ以下の(i)～(ii)のいずれかを示す：

- (i) (1) ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3) ニトロ基、
 (4) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(5) C_{3-6} シクロアルキル基、(6) C_{6-14} アリール基、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(9) ヒドロキシ基、(10) アミノ基、(11) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(12) モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(13) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(14) ジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(15) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原

- 子を含む5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、(16) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、(17) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ基、(18) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む4ないし14員複素環基、(19) ホスホノ基、(20) C_{6-14} アリールオキシ基、(21) ジ- C_{1-6} アルコキシ-ホスホリル基、(22) C_{6-14} アリールチオ基、(23) ヒドラジノ基、(24) イミノ基、(25) オキソ基、(26) ウレイド基、(27) C_{1-6} アルキル-ウ

レイド基、(28) ジー- C_{1-6} アルキル-ウレイド基、(29) オキシド基および (30) 前記 (1) ~ (29) の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからなる群 (以下、置換基B群と略記する) から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基、

- 5 (ii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジー- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジー- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジー- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

R^{4a} が (i) 水素原子、

(ii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、

- (iii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよびC₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、または

(iv) 式-OR^{4a}、

(R^{4a}は①水素原子、

②前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい、
 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} ア
 ラルキル基、または

- ③前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミ
 5 ル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアル
 キル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニ
 ル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_7
 -16 アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および
 酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環
 10 カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバ
 モイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子お
 よび酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複
 素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チ
 オカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカル
 15 ボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカ
 ルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、
 硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5ま
 たは6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チ
 オカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チ
 20 オカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ば
 れる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、
 モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_6
 -14 アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスル
 ホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィ
 25 ノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニ
 ル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選
 ばれるアシル基を示す)で表される基を;

R^5 が以下の(i) ~ (iv)のいずれかを示す:

(i)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよ

いC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、

- (ii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよびC₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、

(iii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環、

(iv) ハロゲン原子；

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を；

X^a が (i) 結合手、(ii) 酸素原子、(iii) 酸化されていてもよい硫黄原子、(iv) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を有していてもよい窒素原子、

(v) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、

- C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから
- 5 選ばれるアシル基を有する窒素原子、または

(vi) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を有する窒素原子を;

Zが(i) 式-OZ^a

- 10 (Z^aは①水素原子、
- ②前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または
- 15 ③前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および
- 20 酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チ
- 25 オカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チ

オカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す)で表される基または(ii)ハロゲン原子基を示す第〔5
9〕項記載の化合物、

〔61〕 R^{2a} および R^{3a} がそれぞれ(1)①ハロゲン原子、② C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルおよび C_{7-16} アラルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい水酸基、③1または2個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-14} アリールカルボニルから選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、④炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基、⑤ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいチオ基、⑥ C_{1-6} アルキルスルフィニル基または⑦ C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示し、

R^{4a} が(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基〔この C_{1-6} アルキル基は、(1)ハロゲン原子、(2) C_{1-6} アルコキシ基、(3)ヒドロキシ基、(4)アミノ基、(5)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(6)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(7)オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(8) C_{6-14} アリールチオ、(9)ウレイド、(10)カルボキシ、(11)カルバモイル、(12) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(13)モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(14)ホルミルアミノおよび(15) C_{1-6} アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい〕または

(iii) ホルミル基を;

X^a が結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、 $-NH-$ または $-N$ (メチル) $-$ を示し、

R^{5a} が

5 X^a が結合手の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii)ハロゲン原子を示し、

X^a が酸素原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基〔この C_{1-6} アルキル基は(1)ハロゲン原子、(2)ヒドロキシ基、(3)アミノ基、(4)カルボキシ、(5)カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(7) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(8) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(9) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい〕、(ii) C_{3-6} シクロアルキル基、(iii) C_{7-16} アリール基、(iv) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(v) C_{6-14} アリールカルボニル基、(vi) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(vii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(viii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基または(ix) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基〔この複素環基は C_{6-14} アリールを有していてもよい〕を示し、

20 X^a が酸化されていてもよい硫黄原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を、

X^a が $-NH-$ または $-N$ (メチル) $-$ の時、(i) C_{1-6} アルキル基〔この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい〕、(ii) ホルミル、(iii) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(v) カルバモイル基、(vi) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基または(vii) C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、

25 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、

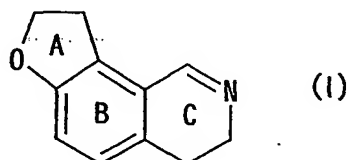
Z が(i) C_{1-6} アルキルカルボニルで置換されていてもよい水酸基また

は (ii) ハロゲン原子を示す第〔59〕項記載の化合物、および

〔62〕第〔2〕項記載の化合物またはその塩を製造するための第〔59〕項記載の化合物またはその塩の使用を提供する。

さらに、本発明は、

5 〔63〕式

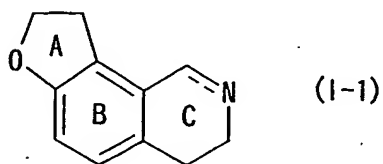


〔式中、A環、B環およびC環はそれぞれ置換基を有していてもよい。〕で表わされる化合物またはその塩、

〔64〕A環、B環およびC環の置換基が、(1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(2) 置換基を有していてもよい複素環基、(3) 置換基を有していてもよいアミノ基、(4) アシル基、(5) 置換基を有していてもよい水酸基基、(6) 置換基を有していてもよいスルフェニル基、(7) ハロゲン原子、(8) 低級アルキレンジオキシ基、(9) ニトロ基、(10) シアノ基、(11) 置換基を有していてもよいイミノ基、(12) オキシ基、(13) 置換基を有していてもよいウレイド基、
 15 (14) アジド基、(15) 置換基を有していてもよいアミジノ基、(16) 置換基を有していてもよいグアニジノ基、(17) 置換基を有していてもよいヒドラジノ基および(18) オキシド基から成る群から選ばれる1ないし5個の置換基である第〔63〕項記載の化合物、

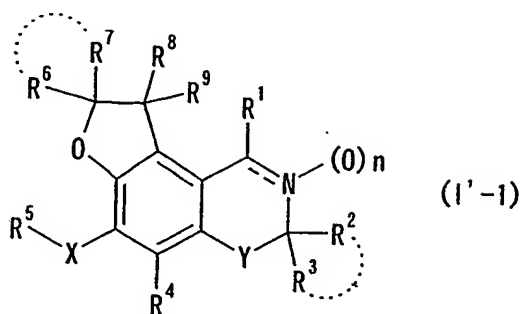
〔65〕置換基が置換基A群から選ばれる基である第〔64〕項記載の化合物、

20 〔66〕化合物(A-1)が、式



〔式中、---は単結合または二重結合を、A環、B環およびC環はそれぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物である第〔23〕項記載の医薬組成物、

25 〔67〕化合物(A-1)が、式

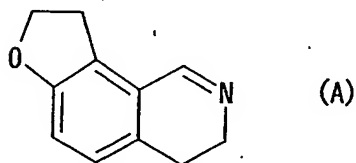


〔式中、---は単結合または二重結合を、他の記号は請求項 2 記載と同意義を示す。〕で表される化合物である第〔23〕項記載の医薬組成物を提供する。

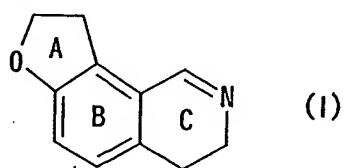
- さらに、化合物 (A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)、(I'-1) またはその塩が構造中に不斉炭素を含有する場合、光学活性体およびラセミ体の何れも本発明の範囲に含まれ、化合物 (A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)、(I'-1) またはその塩は水和物、無水物のどちらであってもよい。

発明を実施するための最良の形態

- 10 本発明の化合物は、式



で表される部分構造を有し、具体的には、式



- 15 〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される。

上記式中、A環、B環およびC環は、置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよい。

A環、B環およびC環の置換基としては、それぞれ

- (1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、
20 (2) 置換基を有していてもよい複素環基、

- (3) 置換基を有していてもよいアミノ基、
- (4) アシル基、
- (5) 置換基を有していてもよい水酸基、
- (6) 置換基を有していてもよいスルフェニル基、
- 5 (7) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、
- (8) 低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₃アルキレンジオキシ基など）、
- (9) ニトロ基、
- (10) シアノ基、
- 10 (11) 置換基を有していてもよいイミノ基、
- (12) オキソ基、
- (13) 置換基を有していてもよいウレイド基、
- (14) アジド基、
- (15) 置換基を有していてもよいアミジノ基、
- 15 (16) 置換基を有していてもよいグアニジノ基、
- (17) 置換基を有していてもよいヒドラジノ基、
- (18) オキシド基などが用いられる。

A環、B環およびC環の置換基として用いられる「置換基を有していてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、
20 アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などの鎖状または環状炭化水素基が用いられ、なかでも炭素数1ないし16個の鎖状（直鎖状あるいは分枝状）または環状炭化水素基（例、芳香族炭化水素基、脂肪族環状炭化水素基）などが好ましい。具体的には、以下のものが用いられる。

(1) 鎖状炭化水素基：

- 25 a) アルキル基 [好ましくは、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など）]、
- b) アルケニル基 [好ましくは、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、4-ペンテニル、

ル、5-ヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニル基など)]、

c) アルキニル基 [好ましくは、低級アルキニル基 (例えば、プロパルギル、エチニル、2-ブチニル、2-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニル基など)]

(2) 脂肪族環状炭化水素基:

5 a) シクロアルキル基 [好ましくは、低級シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基) であり、ベンゼン環と縮合していてもよい]、

b) シクロアルケニル基 [好ましくは、低級シクロアルケニル基 (例えば、1-シクロプロベニル、1-シクロブテニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニルなどの C_{3-6} シクロアルケニル基) であり、ベンゼン環と縮合していてもよい]

(3) 芳香族炭化水素基:

アリール基 (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどの C_{6-14} アリール基など、好ましくはフェニル基)

(4) アラルキル基:

低級アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-フェネチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどの C_{7-16} アラルキル基など、好ましくはベンジル基)。

これら炭化水素基の置換基としては、例えば、(1) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(2) 低級アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(6) ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(7) ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(8) 低級シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど

- のC₃₋₆シクロアルキル基など)、(9) C₆₋₁₄アリール基(例、フェニル、2-ナフチルなど)、(10) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(11) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(12) ヒドロキシ基、(13) アミノ基、(14) モノ-低級アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(15) モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ基(例、フェニルアミノ、2-ナフチルアミノなど)、(16) ジ-低級アルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなどのジ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(17) ジ-C₆₋₁₄アリールアミノ基(例、ジフェニルアミノ、ジ(2-ナフチル)アミノなど)、(18) アシル基、(19) アシルアミノ基、(20) アシルオキシ基、(21) 4ないし14員複素環基(好ましくは4ないし10員、より好ましくは4ないし7員複素環、特に好ましくは5または6員複素環基)(例、4-ピリジル、2-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、3-インドリル、モルホリノ、ピペラジーン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、2-イソインドリニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員、好ましくは4ないし7員、より好ましくは5または6員複素環基など)、(22) ホスホノ基、(23) C₆₋₁₄アリールオキシ基(例、フェノキシ)、(24) ジC₁₋₆アルコキシ-ホスホリル基(例、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル)、(25) C₆₋₁₄アリールチオ基(例、フェニルチオ)、(26) ヒドラジノ基、(27) イミノ基、(28) オキソ基、(29) ウレイド基、(30) C₁₋₆アルキル-ウレイド基(例、メチルウレイド、エチルウレイドなど)、(31) ジ-C₁₋₆アルキル-ウレイド基(例、ジメチルウレイド、ジエチルウレイドなど)、(32) オキシド基、(33) 前記(1) ~ (32) の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからなる群(置換基A群)から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個が用いられる。

前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨ

- ウ素)を有していてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)などが用いられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。
- 10 前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよい低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニル基)などが用いられる。
- 15 前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよい低級アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、2-ブチニル、2-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニル基など)などが用いられる。
- 20 前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなどの C_{1-6} アルコキシ基など)などが用いられ、具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、トリクロロメトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、5, 5, 5-トリフルオロペンチルオキシ、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルオキシなどが用いられる。

前記置換基A群中の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-
5 ブチルチオ、tert-ブチルチオなどの C_{1-6} アルキルチオ基）などが用いられ、
具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

前記置換基A群中の「アシル基」としては、例えば、ホルミル、カルボキシ、
10 カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル（例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブ
15 トキシカルボニルなど）、 C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、
2-ナフトイルなど）、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなど）、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど）、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、2-ナ
20 フチルメチルオキシカルボニルなど）、5または6員複素環カルボニル（例、
1-ピロリジニルカルボニル、4-ピペリジルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、2-モルホリニルカルボニル、4-ピリジルカルボニル、3-チエニルカルボニル、2-フリルカルボニル、2-チアゾリルカルボニルなどの
炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個の
ヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニルなど）、モノ- C_{1-6} ア
25 ルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、
ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、 C_{6-14} アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど）、5または6員複素環カルバモイル（例、
1-ピロリジニルカルバモイル、4-ピペリジルカルバモイル、1-ピペラジ

- ニルカルバモイル、2-モルホリニルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル、2-フリルカルバモイル、2-チアゾリルカルバモイルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイルなど)、 C_{1-6} アルキルチオカルボニル(例、メチルチオカルボニルなど)、 C_{3-6} シクロアルキルチオカルボニル(例、シクロペンチルチオカルボニル、シクロヘキシルチオカルボニルなど)、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル(例、メトキシチオカルボニル、エトキシチオカルボニル、プロポキシチオカルボニル、ブトキシチオカルボニルなど)、 C_{6-14} アリールチオカルボニル(例、フェニルチオカルボニル、2-ナフチルチオカルボニルなど)、 C_{7-16} アラ
- 10 ルキルチオカルボニル(例、ベンジルチオカルボニル、フェネチルチオカルボニルなど)、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル(例、フェノキシチオカルボニル、2-ナフチルオキシチオカルボニルなど)、 C_{7-16} アラ
- 15 ルキルオキシチオカルボニル(例、ベンジルオキシチオカルボニル、2-ナフチルメチルオキシチオカルボニルなど)、5または6員複素環チオカルボニル(例、1-ピロリジニルチオカルボニル、4-ピペリジルチオカルボニル、1-ピペラジニルチオカルボニル、2-モルホリニルチオカルボニル、4-ピリジルチオカルボニル、3-チエニルチオカルボニル、2-フリルチオカルボニル、2-チアゾリルチオカルボニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素
- 20 原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニルなど)、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル(例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなど)、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル(例、
- 25 フェニルチオカルバモイル、2-ナフチルチオカルバモイルなど)、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル(例、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなど)、 C_{6-14} アリールスルファモイル(例、フェニルスルファモイルなど)、 C_{1-6} アルキルスルホ

ニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、 C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど）、 C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、 C_{6-14} アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなど）、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル（例、メトキシスルフィニル、エトキシスルフィニル）、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル（例、フェノキシスルフィニル）、 C_{1-6} アルコキシスルホニル（例、メトキシスルホニル、エトキシスルホニル）および C_{6-14} アリールオキシスルホニル（例、フェノキシスルホニル）などが用いられる。なかでも、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-スルファモイルなどの C_{1-7} アシル基が好ましい。

前記置換基A群中の「アシルアミノ基」としては、例えば、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、アセトアミド、プロピオンアミド、2-クロロアセトアミド、2, 2-ジクロロアセトアミド、2, 2, 2-トリクロロアセトアミドなど）、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド（例、ベンズアミド、2-ナフチルカルボキサミドなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、イソプロポキシカルボキサミド、tert-ブトキシカルボキサミドなど）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、ビス（ C_{1-6} アルキルスルホニル）アミノ（例、ビス（メチルスルホニル）アミノ、ビス（エチルスルホニル）アミノなど）、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノなど）などが用いられる。なかでも、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、ビス（ C_{1-6} アルキルスルホニル）アミノなどの C_{1-7} アシルアミノ基が好ましい。

前記置換基A群中の「アシルオキシ基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど）、 C_6

- ₁₄アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、2-ナフチルカルバモイルオキシなど）などが用いられる。なかでも、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシなどのC₂₋₇アシルオキシ基が好ましい。

前記置換基A群において、前記(1)～(32)の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基としては、例えば、

- (33a) 置換C₁₋₆アルキル基〔このC₁₋₆アルキル基は、シアノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、カルボキシなどから選ばれる置換基を有する〕、
- (33b) 置換C₆₋₁₄アリール基〔このC₆₋₁₄アリール基は、アミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、ウレイド、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルアミノなどから選ばれる置換基を有する〕、
- (33c) C₁₋₆アルコキシ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルコキシ基、
- (33d) 置換基を有する炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基〔この複素環基は、オキソ、カルボキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル

ル—C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル—カルバモイル—C₁₋₆アルキルなどから選ばれる置換基を有する]、

(33e)式—NR¹²R¹³で表わされる基

- [R¹²およびR¹³はそれぞれ(i) 5または6員複素環(例、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)—C₁₋₆アルキル、(ii) C₁₋₆アルコキシ—カルボニル—C₁₋₆アルキル、(iii) ジ—C₁₋₆アルキルアミノ—メチレン—スルファモイル—C₁₋₆アルキル、(iv) カルバモイル—C₁₋₆アルキル、(v) スルファモイル—C₁₋₆アルキル、(vi) C₁₋₆アルキル—スルホニル、(vii) C₁₋₆アルコキシ—カルボニル、(viii) ジ—C₁₋₆アルコキシ—カルボニル—C₂₋₆アルケニル、(ix) 5または6員複素環基(例、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環基)[この5または6員複素環基は、アミノ、C₁₋₆アルキル—カルボキサミド、C₁₋₆アルキル—スルホニルアミノなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、(x) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル—カルボニル、(xi) C₁₋₆アルキルチオ—C₁₋₆アルキル—カルボニル、(xii) C₁₋₆アルキルスルフィニル—C₁₋₆アルキル—カルボニル、(xiii) C₁₋₆アルキルスルホニル—C₁₋₆アルキル—カルボニル、(xiv) アミノ—C₁₋₆アルキル—カルボニル、(xv) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル—カルボニル—アミノ—C₁₋₆アルキル—カルボニル、(xvi) C₆₋₁₄アリール—カルボニル、(xvii) カルボキシ—C₆₋₁₄アリール—カルボニル、(xviii) C₁₋₆アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ—C₁₋₆アルキル—C₆₋₁₄アリール—カルボニル、(xix) C₁₋₆アルコキシ—カルボニルを有していてもよい5または6員複素環(例、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)—カルボニル、(xx) 5または6員複素環(例、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)—C₁₋₆アルキル—カルボニル、(xxi) C₆₋₁₄アリール—オキシ—カルボニル、(xxii) カルボキシ—C₁₋₆アルキル、(xxiii) カルバモイルなどを示す]、

(33f)式 $-CO-Hal$ (Hal はハロゲン原子を示す) で表される基、

(33g)置換スルファモイル基 [このスルファモイル基は、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、5または6員複素環- C_{1-6} アルキルなどから選ばれる置換基を有する]、

5 (33h)式 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ で表わされる基

- [R^{14} および R^{15} はそれぞれ(i)5または6員複素環(例、ピリジル、イミダゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)- C_{1-6} アルキル、
- (ii)カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(iii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、(iv)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、(v)カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(vi) C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキル、
- (vii)5または6員複素環(例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)- C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキル、(viii)
- 15 5または6員複素環(例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)-アミノ- C_{1-6} アルキル、(ix)スルファモイル- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(x) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-14} アリール、(xi) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6}
- 20 アルキル- C_{6-14} アリール、(xii)4ないし10員複素環基(例、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環) [この4ないし10員複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、オキソなどから選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい]、(xiii) C_{6-14} アリール-カルバモイル- C_{1-6} アルキル
- 25 などを示す。 R^{14} としては水素原子が好ましい。]などが用いられる。

A環、B環およびC環の置換基として用いられる「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む(好ましくは1ないし3個)4ないし14員複素環基などが用いられ、具体的には、(a)4ないし14員

芳香族複素環基、(b) 4ないし14員脂肪族複素環基、(c) 4ないし14員複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環基などが用いられる。

該4ないし14員芳香族複素環基としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む（好ましくは1ないし3個）4ないし14員芳香族複素環基などが用いられ、具体的には、チオフェン、フラン、インドリジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピリジン、N-オキシド化ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、プリン、4H-キノリジン、ナフチリジン、イソチアゾール、イソオキサゾール、フラザンなどが挙げられる。なかでも、ピリジン、チオフェン、フランなどが好ましく用いられる。

該4ないし14員脂肪族複素環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）を含む4ないし14員脂肪族複素環基などが用いられ、具体的には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、1, 2-ジヒドロピリジン、イミダゾリジンなどが挙げられる。

該4ないし14員複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）を含む複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環基などが用いられ、具体的には、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾフラン、1H-ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、1, 2-ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、チアントレン、キサントレン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、イソキノリン、キノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、イソクロマン、ジヒドロベンゾフランなどが挙げられる。

これら複素環基の置換基としては、前記置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個が用いられる。

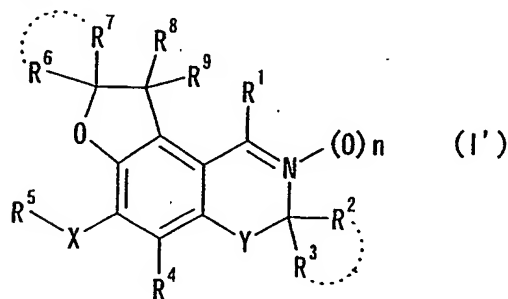
A環、B環およびC環の置換基として用いられる「置換基を有していてもよ

いアミノ基」としては、上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」、上記「置換基を有していてもよい複素環基」、置換基A群中の「アシル基」（この「アシル基」は、さらに置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい）などから選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基などが用いられる。

A環、B環およびC環の置換基として用いられる「アシル基」としては、前記した置換基A群中の「アシル基」と同様のものが用いられる。この「アシル基」は、さらに置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい。

A環、B環およびC環の置換基として用いられる「置換基を有していてもよいオキシ基」、「置換基を有していてもよいスルフェニル基」、「置換基を有していてもよいイミノ基」、「置換基を有していてもよいウレイド基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有していてもよいグアニジノ基」および「置換基を有していてもよいヒドラジノ基」の置換基としては、上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」、上記「置換基を有していてもよい複素環基」、置換基A群中の「アシル基」（この「アシル基」は、さらに置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい）などが用いられる。

A環、B環およびC環がそれぞれ置換基を有する化合物としては、具体的には、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物などが用いられる。

上記式中、 R^1 は（1）水素原子、（2）置換基を有していてもよい炭化水素基、（3）置換基を有していてもよい複素環基または（4）置換基を有していてもよいアミノ基を示す。

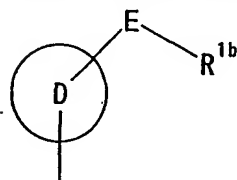
R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

5 R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

R^1 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが用いられる。

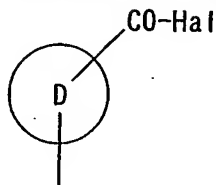
10 R^1 としては、(1) 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(2) 置換基を有していてもよい複素環基、(3) 置換基を有していてもよい脂肪族環状炭化水素基、(4) 式 $-L-R^{1a}$ 〔式中、Lはメチレン、カルボニルまたは置換基を有していてもよい窒素原子を、 R^{1a} は水素原子、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す〕で表わされる基などが好ましい。

また、この「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、式



〔式中、 R^{1b} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、D環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を、Eは結合手、メチレン、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または式 $-CS-O-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-(CH_2)_k-CO-$ 、 $-NR^{1c}$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-O-CS-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-CH_2-(CH_2)_m-NR^{1c}-$ 〔式中、 R^{1c} は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアシル基を、kは0

または1を、mは0ないし3の整数を示す]で表される基、式



[式中、Halはハロゲン原子を、D環は前記と同意義を示す]で表される基などが好ましく用いられる。

- 5 R^1 の好ましい基である「芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数6ないし14員の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基 (C_{6-14} アリール基) などが用いられる。 C_{6-14} アリール基としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-
10 フェナントリル、9-フェナントリルなどが用いられ、なかでも、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましく、特にフェニルなどが好適である。

この「芳香族炭化水素基」の置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個が用いられる。これら置換基の中でも、

- 15 (1) ハロゲン原子、
(2) ニトロ基、
(3) C_{1-6} アルキル基 (メチル、イソプロピル、tert-ブチルなど)
[この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、5または6員複素環 (例、
20 ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環) - C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルボキシなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、
25 (4) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル)、
(5) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)
[この C_{6-14} アリール基は、アミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カル

ボニル、カルバモイル、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン原子またはカルボキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ピバロイルアミノ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ（例、ペンゾイルアミノ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ）、ウレイド、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ）、
5 (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ（例、メチル（メチルスルホニル）アミノなど）、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ（例、メチル（アセチル）アミノなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ（例、2-エトキシカルボニル-2-プロピルアミノなど）、 C_{7-15} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ（例、ベンジ
10 ルオキシカルボニルアミノ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノアセチルアミノ）、 C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例、メチルチオアセチルア
15 ミノ）、 C_{1-6} アルキル-スルフィニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例、メチルスルフィニルアセチルアミノ）、 C_{1-6} アルキル-スルホニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例、メチルスルホニルアセチルアミノ）、
 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニルアミノ（例、フェノキシカルボニルア
20 ミノ）、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ヒドロキシメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル）などから選ばれる置換基を有していてもよく、

特にアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン原子
25 またはカルボキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ピバロ
 イルアミノ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ（例、メトキシカルボ
 ニルアミノ）、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスル
 ホニルアミノ）、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ（例、

メチル（メチルスルホニル）アミノなど）、 $(C_{1-6}$ アルキル） $(C_{1-6}$ アルキル-カルボニル）アミノ（例、メチル（アセチル）アミノなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ（例、2-エトキシカルボニル-2-プロピルアミノなど）、 C_{7-15} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）などから選ばれる置換基を有しているてもよい]

(6) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ- C_{6-14} アリールを有しているてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ、イソプロポキシ、2-（4-メトキシフェニル）エトキシなど）、

10 (7) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(8) カルバモイルを有しているてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ、カルバモイルメチルチオ）、

(9) カルバモイルを有しているてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、カルバモイルメチルスルフィニル）、

15 (10) C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ）、

(11) ヒドロキシ基、

(12) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジル、イソインドリニル、フリル、チエニル、ピリジル、キノリル、ベンゾフラニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリジニル、アゼチニルなど）

[この複素環基は、オキソ、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキルなどから選

25 ばれる置換基を有しているてもよい]、

(13) カルボキシ基、

(14) 式- $CO-Ha1$ ($Ha1$ はハロゲン原子を示す)で表される基（例、クロロホルミル）、

- (15) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチルなど)、
- (16) C_{1-6} アルキル-スルホニル基 (例、メチルスルホニルなど)、
- (17) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニルなど)、
- (18) スルファモイル基

- 5 [このスルファモイル基は、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、オキソ基を有していてもよい5ないし7員複素環基 (例、ピリジル、ピロリジニル、ヘキサヒドロアゼピニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5ないし7員複素環基) - C_{1-6} アルキル、
- 10 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ- C_{6-14} アリールなどから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい]、

(19) 式 $-NR^aR^b$ で表わされる基

- [R^a および R^b はそれぞれ(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) 5または6員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環) - C_{1-6} アルキル、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、(v) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ-メチレン-スルファモイル- C_{1-6} アルキル、
- 15 (vi)カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(vii)スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(ix) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(x) ジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{2-6} アルケニル、(xi) C_{6-14} アリール、
- 20 (xii) 5または6員複素環基 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環基) [この5または6員複素環基は、アミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキル-スルホニルアミノなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、(xiii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xv) C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvi) C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvii)アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xviii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カル

- ボニル-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xix) C_{6-14} アリール-カルボニル、(xx)カルボキシ- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xxi) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xxii)ハロゲン原子、オキソまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニル、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-カルボニル、(xxiii) 5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxiv) C_{6-14} アリール-オキシ-カルボニル、(xxv)カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(xxvi)カルバモイル、(xxvii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル、(xxviii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノを有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル、(xxix) 5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-カルバモイル、(xxx) C_{2-6} アルケニル-カルボニル、(xxxi) オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxii)（オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環））（ C_{1-6} アルキル）アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiii)（オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環））（ C_{1-6} アルキルカルボニル）アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキルカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、(xxxv)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、(xxxvi)スルファモイル、(xxxvii)

C₁₋₆アルキルスルファモイルなどを示す]、

(20)式-C(=O)NR^cR^dで表わされる基

- [R^cおよびR^dはそれぞれ(i)水素原子、(ii)C₁₋₆アルキル、(iii)5または6員複素環(例、ピリジル、イミダゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)-C₁₋₆アルキル、(iv)カルボキシ-C₁₋₆アルキル、(v)C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル、(vi)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル、(vii)カルバモイル-C₁₋₆アルキル、(viii)C₁₋₆アルキルカルバモイル-C₁₋₆アルキル、(ix)5または6員複素環(例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)-C₁₋₆アルキルカルバモイル-C₁₋₆アルキル、(x)5または6員複素環(例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)-アミノ-C₁₋₆アルキル、(xi)スルファモイル-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル、(xii)C₁₋₆アルコキシを有していてもよいC₆₋₁₄アリール、(xiii)C₁₋₆アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ-C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₄アリール、(xiv)4ないし10員複素環基(例、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環)[この4ないし10員複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、オキソなどから選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい]、(xv)C₆₋₁₄アリールカルバモイル-C₁₋₆アルキル、(xvi)ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、(xvii)オキソ基を有していてもよい5または6員複素環(例、ピロリニル、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)-カルバモイル-C₁₋₆アルキルなどを示す。R^cとしては水素原子が好ましい。]

(21) シアノ基、

(22) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルチオ基 (例、ジメチルカルバモイルチオ)、

(23) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイルオキシ基 (例、ジメチルチオカルバモイルオキシ) などが好ましい。

5 R^1 の好ましい基として示される「複素環基」としては、ピリジル、チエニル、フリル、イミダゾリル、チアゾリル、キノリル、1, 2-ジヒドロピリジル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチアゾリル、ピペリジル、ピペラジニルなどが好ましく、特にピリジル、1, 2-ジヒドロピリ
10 ジルなどが好適である。

この「複素環基」の置換基としては、

(1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチルなど)

[このアルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カル
15 ボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-アミノ、ジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、カル
バモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、オ
キソを有していてもよい4ないし10員複素環基 (例、ピリジル、キノリルな
どの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3
個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基)、4ないし10員複素環
20 (例、ピリジル、キノリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原
子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素
環)-カルバモイル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル-カルバモイルなどから
選ばれる置換基を有していてもよい]

(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、

25 (4) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(5) C_{7-16} アラルキル基 (例、ベンジル)

[この C_{7-16} アラルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、
カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、
4ないし10員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原

子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環) -カルバモイルなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、

- (6) 4ないし10員複素環基 (例、ピリジル、キノリル、イソキノリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基)

[この4ないし10員複素環基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、オキソ、4ないし10員複素環基 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基) などから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(7) オキソ基、

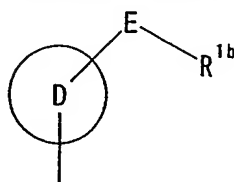
(8) オキシド基などから選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基が好ましい。

R^1 がオキシド基を有する複素環基としては、例えば、N-オキシド化ピリジルなどが好ましい。

R^1 の好ましい基として示される「脂肪族環状炭化水素基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基などが用いられ、特にシクロペンチル、シクロヘキシルが好ましい。

この「脂肪族環状炭化水素基」は前記した R^1 で示される炭化水素基が有していてもよい置換基と同様の置換基を有していてもよい。

R^1 の好ましい基として例示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、式



[各記号は前記と同意義を示す] で表わされる基が好ましく用いられる。

R^{1b} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの

が用いられる。なかでも、

(1) C_{1-6} アルキル基 (メチル、イソプロピル、tert-ブチルなど)

- [この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル-アミノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、5または6員複素環 (例、ピリジル、イミダゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、5または6員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)- C_{1-6} アルキルカルバモイル、5または6員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)-アミノ、スルファモイル- C_{6-14} アリール、カルボキシ- C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{6-14} アリール、カルバモイル- C_{6-14} アリール、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{6-14} アリール、4ないし10員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環)-カルバモイル- C_{6-14} アリールなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(2) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル)、

(3) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

- 25 [この C_{6-14} アリール基は、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、アミノ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ)、ホルミルアミノ、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ)、(C

C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ (例、メチル (メチルスルホニル) アミノなど)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ (例、2-エトキシカルボニル-2-プロピルアミノなど)、 C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル、モノ-または
5 ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノ (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ) などから選ばれる置換基を有していてもよい] などが好ましい。

R^{1b} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用
10 いられる。なかでも、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、カルボキシル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、オキソ、4ないし10員複素環基 (例、ピリ
15 ジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基) などから選ばれる
1ないし2個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫
20 黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基 (例、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、イソチア
ゾリジニル、チアジアゾリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、フリル、チエニ
ル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ピリミジニル、テ
25 トラゾリル、イミダゾリニル、ピラジニル、ピリダジニルなど)、
(4) C_{2-6} アルケニル基などが好ましい。

D環で示される芳香族炭化水素環としては、例えば、炭素数6ないし14員の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素環 (C_{6-14} アリール環) などが
用いられる。 C_{6-14} アリール環としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン
25 環、アントリル環、フェナントリル環などが用いられ、なかでも、ベンゼン環、
ナフタレン環などが好ましく、特に好ましくはベンゼン環が好適である。

これら芳香族炭化水素環は、前記した置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

D環で示される複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原

子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）含む5ないし14員複素環などが用いられ、具体的には、(a) 5ないし14員芳香族複素環、(b) 5ないし14員脂肪族複素環、(c) 5ないし14員複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環などが用いられる。

- 5 該5ないし14員芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）含む5ないし14員芳香族複素環などが用いられ、具体的には、チオフェン、フラン、インドリジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピリジン、N-オキシド化ピリジン、
- 10 ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、プリン、4H-キノリジン、ナフチリジン、イソチアゾール、イソオキサゾール、フラザンなどが挙げられる。なかでも、ピリジン、チオフェン、フランなどが好ましく用いられる。

- 該5ないし14員脂肪族複素環としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）を含む5ないし14員脂肪族複素環などが用いられ、具体的には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、1,2-ジヒドロピリジン、イミダゾリジンなどが挙げられる。
- 15

- 該5ないし14員複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個（好ましくは1ないし3個）を含む複素環とベンゼン環との2または3環性縮合環などが用いられ、具体的には、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾフラン、1H-ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、1,2-ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、チアントレン、キサンテン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、イソキノリン、キノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、イソクロマン、ジヒドロベンゾフランなどが挙げられる。
- 20
- 25

なかでもD環で示される複素環としては、ピリジン、チオフェン、フラン、

イミダゾール、チアゾール、キノリン、N-オキシド化ピリジン、1, 2-ジヒドロピリジン、ジヒドロベンゾフラン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアゾール、ピペリジン、ピペラジンなどが好ましく、特にピリジン、1, 2-ジヒドロピリジンなどが好適である。

- 5 これら複素環は、前記した置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

Eで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、SO、SO₂が用いられる。

- Eで示される置換基を有していてもよい窒素原子としては、例えば、(i) 10 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(iii) アシル基などを1ないし2個有していてもよい窒素原子などが用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

- 15 該「アシル基」としては、A環の置換基として例示した「アシル基」と同様のものが用いられ、このアシル基はさらに置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

- Eで示される式 $-CS-O-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-(CH_2)_k-CO-$ 、 $-NR^{1c}-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-O-CS-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、
20 $-NR^{1c}-CO-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-CH_2-(CH_2)_m-NR^{1c}-$ [式中、R^{1c}は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアシル基を、kは0または1を、mは0ないし3の整数を示す] で表わされる基において、R^{1c}で示されるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-
25 -ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基などが用いられる。

R^{1c}で示されるアルキル基は、前記した置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

R^{1c}で示されるアシル基としては、A環の置換基として例示した「アシル基」と同様のものが用いられ、このアシル基はさらに置換基A群から選ばれる

置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

kは0または1を示し、特に0が好ましい。

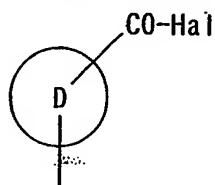
mは0ないし3の整数を示し、なかでも0または1が好ましい。

上記した中でも、Eとしては、

- 5 (i)結合手、(ii)メチレン、(iii) O、(iv) S、(v) SO、(vi) SO₂、(vii) -NH-、(viii) -N-(C₁₋₆アルキル)- (例、-N-(メチル)-など)、(ix) -N(C₁₋₆アルキル-カルボニル)- (例、-N(アセチル)-など)、(x) -N(C₁₋₆アルコキシ-カルボニル)- (例、-N(エトキシカルボニル)-など)、(xi) -N(C₁₋₆アルキル-スルホニル)- (例、-N(メチルスルホニル)-など)、(xii) -CO-O-、(xiii) -S-CO-、
- 10 (xiv) - (CH₂)_k - CO- [式中、kは0または1を示す] で表される基、(xv) -NR^f - CO- (CH₂)_{m1} - [式中、R^fは水素原子またはC₁₋₆アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル) または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する複素環基 (例、ピリジル) で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を、m1は0ないし3の整数を示す] で表される基、
- 15 (xvi) -NR^g - SO₂ - (CH₂)_{m2} - [式中、R^gは水素原子またはC₁₋₆アルキル-スルホニル基 (例、メチルスルホニル) を、m2は0を示す] で表される基、
- 20 (xvii) -SO₂ - NR^h - (CH₂)_{m3} - [式中、R^hは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、m3は0または1を示す] で表される基
- (xviii) -O - CS - NRⁱ - (CH₂)_{m4} - [式中、Rⁱは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、m4は0または1を示す] で表される基、
- (xix) -NR^j - CO - NR^k - (CH₂)_{m5} - [式中、R^jは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、R^kは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、m5は0または1を示す] で表される基、
- 25 (xx) -NR^L - CO - CH₂ (CH₂)_{m6} - NR^m - [式中、R^Lは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、R^mは水素原子またはC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) を、m6は0または1を示す] で表される基、

などが好ましい。

R^1 の好ましい基として例示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、式



- 5 [各記号は前記と同意義を示す] で表わされる基も好ましく用いられる。

Halで示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが用いられ、なかでも塩素原子が好ましい。

D環としては、前記と同様のものが用いられる。

- 10 R^1 の好ましい基として例示される式 $-L-R^{1a}$ 〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表わされる基において、Lで示される「置換基を有していてもよい窒素原子」としては、Eで示される「置換基を有していてもよい窒素原子」と同様のものが用いられる。Lとしては、メチレン、カルボニル、 $-NH-$ などが好ましい。

R^{1a} で示される芳香族基としては、例えば、

- 15 ①単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基、より具体的にはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどの C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチルなど、特に好ましくはフェニル）などの6ないし14員の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基、
- 20 ②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば、1ないし4個、好ましくは1ないし3個）を含む4ないし14員芳香族複素環基などが用いられる。

- 25 この4ないし14員芳香族複素環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば、1ないし4個、好ましくは1ないし3個）を含む単環複素環基（好ましくは5ないし8員）またはその縮合芳香族複素環基、より具体的には、チオフ

- エン、ペンゾ〔b〕チオフェン、ペンゾフラン、1H-ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ペンゾチアゾール、1, 2-ベンズイソチアゾール、ナフト〔2, 3-b〕チオフェン、チアントレン、フラン、インドリジン、キサテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、イソクロマンなどの芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、チオフェンまたはフランなど、より好ましくはピリジン）またはこれらの環（好ましくは、単環複素環）が1個あるいは複数個（好ましくは1または2個、さらに好ましくは1個）と芳香環（例えば、上記した芳香族炭化水素基など、好ましくはベンゼン環）との縮合環基などが用いられる。
- 15 該芳香族基の置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基が用いられる。
- R^{1a} で示される置換基を有していてもよい芳香族基としては、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシなどの置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）などが好ましい。
- 20 R^{1a} で示される「置換基を有していてもよい水酸基」としては、前記したA環の置換基として例示される「置換基を有していてもよい水酸基」と同様のものが用いられ、なかでも C_{1-6} アルキル基（例、メチル）を有していてもよい水酸基が好ましい。
- R^{1a} で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが用いられる。
- 25 R^{1a} で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基や置換基を有していてもよいアリール基などを1ないし2個有していてもよいアミノ基が好ましく、特に、①4ない

- し10員複素環基（炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基、例、ピリジル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-アミノ基、② C_{6-14} アリール-アミノ基、③4ないし10員複素環（炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環、例、ピリジル）-アミノ基などが好ましい。

R^2 および R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

- 10 この「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、
- ①ハロゲン原子、
 - ②置換基を有していてもよい水酸基（例えば、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{7-16} アラルキルなどで置換されていてもよい水酸基など）、
 - 15 ③置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、1または2個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニルなどで置換されていてもよいアミノ基）、
 - ④置換基を有していてもよい4ないし10員複素環基（例えば、オキソ基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基（例、フタルイミド、イミダゾリニル、ピペリジニル、ピロリジニル））、
 - 20 ⑤置換基を有していてもよいチオ基（例えば、 C_{1-6} アルキルなどで置換されていてもよいチオ基）、
 - ⑥ C_{1-6} アルキル-スルフィニル基、
 - 25 ⑦ C_{1-6} アルキル-スルホニル基、
- などで置換されていてもよい炭化水素基（特に、 C_{1-6} アルキル基）が用いられる。

なかでも、①ハロゲン原子（特に、臭素原子）、②ヒドロキシ、③ C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ）、④アミノ、⑤オキソ基を有し

ていてもよい4ないし10員複素環基(炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基(例、フタルイミド、イミダゾリニル、ピペリジニル、ピロリジニル)などで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基などが好ましく、さらには

5 ハロゲン原子(特に、臭素原子)などでハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)などが好ましく、特にメチル基が好適である。

R^2 および R^3 で示される「アシル基」としては、A環の置換基として例示される「アシル基」と同様のものが用いられ、なかでも C_{1-6} アルコキシカルボニル基が好ましく、特にメトキシカルボニル基が好適である。

10

R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に形成する3ないし8員環としては、例えば、3ないし8員同素環または複素環が用いられる。

R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に形成する3ないし8員同素環としては、炭素原子からなる3ないし8員の環状炭化水素が用いられ、具体的には、 C_{3-8} シクロアルカン(例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン)、 C_{3-8} シクロアルケン(例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン)などが挙げられる。なかでも C_{3-8} シクロアルカンが好ましく、特にシクロペンタン、シクロヘキサンなどの5または6員の同素環(特に、シクロヘキサン)が好ましい。

15

20

R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に形成する3ないし8員複素環としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個以上(例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個)含む5ないし8員の脂肪族複素環(好ましくは5または6員の脂肪族複素環)などが用いられる。

25

より具体的には、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン環などの炭素原子および窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし8員(好ましくは5または6員)の脂肪族複素環などが用いられ

る。

これらの R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に形成する3ないし8員同素または複素環は、前記した R^1 で示される複素環が有していてもよい置換基と同様の置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。置換基としては、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、
5 モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノ、4ないし10員複素環基（例、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む4ないし10員（好ましくは5または6員）の複素環）な
10 どから選ばれる1ないし3個が好ましい。

上記した中でも、 R^2 および R^3 としては、それぞれハロゲン原子などで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基が好ましく、特にメチル基、メトキシカルボニル基が好適である。

さらに、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカン、好ましくはシクロペンタン、シクロヘキサンなどの5または6員の同素環（特に、シクロヘキサン）を形成する場合も好ましい。

R^4 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

20 R^4 で示される炭化水素基としては、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、 C_{2-6} アルケニル基（例、2-メチル-2-プロペニルなど）が好ましく、特にメチル、イソプロピルなどの C_{1-3} アルキル基が好ましい。

25 該炭化水素基の置換基としては、(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(2) シアノ基、(3) 低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、(4) ヒドロキシ基、(5) アミノ基、(6) モノ-低級アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、(7) ジ-低級アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、(8) オキソを有してい

てもよい炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む4ないし10員複素環（例、ピペリジノ、2-イソインドリニルなど）、(9) C_{6-14} アリールチオ（例、フェニルチオなど）、(10) ウレイド、(11) カルボキシ、(12) カルバモイル、(13) C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、5 (14) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、(15) ホルミルアミノ、(16) C_{1-6} アルキルカルボキサミド（例、アセトアミド、プロピオンアミドなど）などが好ましい。

R^4 で示される「アシル基」としては、A環の置換基として例示した「アシル基」と同様のものが用いられ、具体的には、(1)ホルミル、(2) C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、プロピオニルなど）、(3) C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイルなど）、(4) C_{7-16} アラルキルカルボニル基（例、フェニルアセチルなど）、(5) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、(6)カルバモイル基、(7) 15 モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど）、(8)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイルなど）、(9) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニルなど）、(10) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニルなど）などが用いられ、20 なかでもホルミルが好ましい。

R^4 で示される「置換基を有していてもよい水酸基」としては、例えば、式 $-OR^4$ （ R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示す）で表される基などが用いられる。

R^4 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられ、なかでも C_{1-6} アルキルなどが好ましい。

R^4 で示されるアシル基としては、A環の置換基として例示した「アシル基」と同様のものが用いられ、なかでも C_{1-6} アルキルカルボニルなどが好ましい。

R^4 としては、特に水素原子、シアノ基、シアノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ホルミルなどが好ましく、特に水素原子が好ましい。

R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R^5 で示される炭化水素基としては、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなど）、 C_{2-6} アルケニル基（例、アリル、2-メチル-2-プロペニルなど）、 C_{2-6} アルキニル基（例、プロパルギルなど）、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロペンチルなど）、 C_{7-16} アラルキル基（例、ベンジル、3-フェニルプロピル、5-フェニルペンチルなど）などが好ましく、特に C_{1-6} アルキル基（特に、メチル）が好適である。

該炭化水素基の置換基としては、(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(2) ヒドロキシ基、(3) アミノ基、(4) カルボキシ、(5) カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、(7) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、(8) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、(9) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基（例、ピリジル、2-イソインドリニルなど）、(11) C_{6-14} アリール基（例、フェニルなど）などが好ましい。

R^5 で示される「アシル基」としては、A環の置換基として例示した「アシル基」と同様のものが用いられ、このアシル基はさらに置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。なかでも、(1)ホルミル、(2) C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、プロピオニルなど）、(3) C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイルなど）、(4) C_{7-16} アラルキルカルボニル基（例、フェニルアセチルなど）、(5) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、(6)カルバモイル基、(7)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバ

- モイル基（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど）、(8)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイルなど）、(9) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニルなど）、(10) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニルなど）などが好ましい。

R^5 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

- なかでも、 R^5 で示される複素環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員芳香族複素環基（例、テトラゾリルなど）などが好ましい。

該複素環基の置換基としては、 C_{6-14} アリール基（例、フェニルなど）などが好ましい。

- R^5 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が用いられ、なかでも塩素原子などが好ましい。

R^5 はXの種類によって、次のような場合が好ましい。

[X=酸素原子の時]

- (i) 水素原子、
- (ii) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、ブチルなど）
- [この C_{1-6} アルキル基は (1) ハロゲン原子、(2) ヒドロキシ基、(3) アミノ基、(4) カルボキシ、(5) カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(7) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(8) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(9) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員芳香族複素環基（例、ピリジル、2-イソインドリニルなど）などから選ばれる置換基を有していてもよい]
- (iii) C_{2-6} アルケニル基（例、アリル、2-メチル-2-プロペニルなど）
- [この C_{2-6} アルケニル基は C_{6-14} アリール（例、フェニル）を有していてもよい]

- (iv) C_{2-6} アルキニル基 (例、プロパルギルなど)
- (v) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロペンチルなど)
- (vi) C_{7-16} アラルキル基 (例、ベンジル、3-フェニルプロピル、5-フェニルペンチルなど)
- 5 (vii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチルなど)、
- (viii) C_{6-14} アリール-カルボニル基 (例、ベンゾイルなど)、
- (ix) C_{7-16} アラルキル-カルボニル基 (例、フェニルアセチルなど)、
- (x) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、
- 10 (xi) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基 (例、メチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイルなど)、
- (xii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル基 (例、メチルスルホニルなど)、
- (xiii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員芳香族複素環基 (例、テトラゾリルなど)
- 15 [この複素環基は C_{6-14} アリール (例、フェニル) を有していてもよい。]
- [X=窒素原子の時]
- ① 水素原子、
- 20 ② C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチルなど)、
- [この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい。]
- ③ ホルミル、
- ④ C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、プロピオニルなど)、
- 25 ⑤ C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、
- ⑥ カルバモイル基、
- ⑦ モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど)、

⑧ C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニルなど)

[X=硫黄原子の時]

① C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチルなど)、

② モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなど)

5

[X=結合手の時]

① 水素原子

② C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

③ ハロゲン原子 (例、塩素原子)

10 R^6 および R^7 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられ、なかでも C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチルなど) などが好ましく、特にメチル基が好適である。

15 R^6 と R^7 が隣接する炭素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい3ないし8員環」としては、前記した R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい3ないし8員環」と同様のものが用いられ、なかでも置換基を有していてもよい3ないし8員同素環が好ましく、なかでも C_{3-8} シクロアルカン (例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン) が好ましく、特にシクロペンタン、
20 シクロヘキサンなどの5または6員の同素環 (特に、シクロペンタン) が好ましい。

R^8 および R^9 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、A環の置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。なかでも (1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(3) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(4) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(5) ヒドロキシ、(6) アミノ、(7) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(8) ジ- C_{1-6} アルキルアミノなどから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基が好ましく、特にC

$1-6$ アルキル基 (例、メチル、エチルなど) が好ましい。

R^8 および R^9 としては、例えば、水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) などが好ましく、特に水素原子が好ましい。

5 Xで示される酸化されていてもよい硫黄原子としては、S、SO、 SO_2 が用いられ、なかでもS、SOが好ましい。

Xで示される「置換基を有していてもよい窒素原子」としては、前記Eで示される「置換基を有していてもよい窒素原子」と同様のものが用いられ、なかでも (1) $-NH-$ 、(2) $-N(C_{1-6} \text{アルキル})-$ (例、 $-N(\text{メチル})-$ 、 $-N(\text{エチル})-$ 、 $-N(\text{プロピル})-$ 、 $-N(\text{イソプロピル})-$ など)、(3) 10 $-N(C_{6-14} \text{アリール})-$ (例、 $-N(\text{フェニル})-$ 、 $-N(2\text{-ナフチル})-$ など)、(4) $-N(C_{7-16} \text{アララルキル})-$ (例、 $-N(\text{ベンジル})-$ 、 $-N(\text{フェネチル})-$ など) などが好ましく、特に $-NH-$ 、 $-N(\text{メチル})-$ などが好適である。

15 Xとしては、結合手、O、S、SO、 $-NH-$ 、 $-N(\text{メチル})-$ などが好ましい。

Yは (1) 置換基を有していてもよいメチレン基または (2) カルボニル基を示す。

メチレン基の置換基としては、上記置換基A群から選ばれる基などが用いられ、なかでも1または2個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチルなど)、20 水酸基などが好ましい。

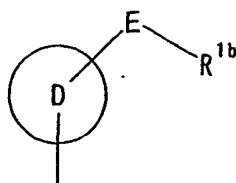
Yとしては、(1) 1または2個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチルなど) または水酸基を有していてもよいメチレン基または (2) カルボニル基が好ましく、なかでも1または2個のメチルを有していてもよいメチレン基が好ましく、特にメチレン基が好ましい。

25 nは0または1を示し、なかでも0が好ましい。

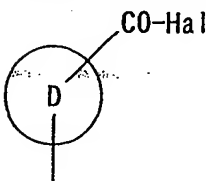
本発明の化合物としては、次のようなものが好ましい。

[化合物 (I) - I]

R^1 が式



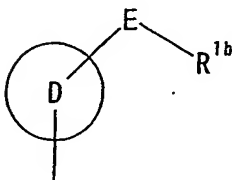
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基または式



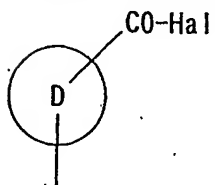
- 〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基を、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^4 が水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、 R^5 が置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^6 および R^7 がそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^8 および R^9 が水素原子を、 X が酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 Y が1または2個の C_{1-6} アルキル基を有していてもよいメチレンを、 n が0または1である化合物（I）。

〔化合物（I）-II〕

- 15 R^1 が式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基または式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基を、 R^2 および R^3 がそれぞれ

- れ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素または複素環を形成してもよく、 R^4 が水素原子を、 R^5 が置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^6 および R^7 がそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素環を形成してもよく、 R^8 および R^9 が水素原子を、 X が酸素原子または硫黄原子を、 Y がメチレンを、 n が0または1である化合物 (I)。

〔化合物 (I) - III〕

R^1 が

- 10 (i) 以下の (1) ~ (23) から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール基:

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) C_{1-6} アルキル基 (メチル、イソプロピル、tert-ブチルなど)

- 15 [この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、5または6員複素環 (例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環) - C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルボキシなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- 20 (4) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル)、

(5) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

- [この C_{6-14} アリール基は、アミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン原子またはカルボキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ピバロイルアミノ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、
- 25

- メトキシカルボニルアミノ)、ウレイド、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルウ
 レイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ)、
 (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ(例、メチル(メチ
 ルスルホニル) アミノなど)、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボ
 5 ニル) アミノ(例、メチル(アセチル) アミノなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カル
 ボニル- C_{1-6} アルキルアミノ(例、2-エトキシカルボニル-2-プロピ
 ルアミノなど)、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニルアミノ(例、ベンジ
 ルオキシカルボニルアミノ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ- C_{1-6} ア
 ルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノアセチルアミノ)、 C_{1-6} ア
 10 ルキルオキシ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ- C_{1-6} アルキル-カルボ
 ニルアミノ(例、メトキシアセチルアミノアセチルアミノ)、 C_{1-6} アルキル
 チオ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ(例、メチルチオアセチルアミノ)、
 C_{1-6} アルキル-スルフィニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ(例、メ
 チルスルフィニルアセチルアミノ)、 C_{1-6} アルキル-スルホニル- C_{1-6} ア
 15 ルキル-カルボニルアミノ(例、メチルスルホニルアセチルアミノ)、 C_{6-14}
 アリールオキシ-カルボニルアミノ(例、フェノキシカルボニルアミノ)、
 ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ヒドロキシメチルカルバモ
 イル、ヒドロキシエチルカルバモイル)などから選ばれる置換基を有してい
 もよく、
 20 特にアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モ
 ノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン原子
 またはカルボキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ(例、
 アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ピバロ
 イルアミノ)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボ
 25 ニルアミノ)、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホ
 ニルアミノ)、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ(例、
 メチル(メチルスルホニル) アミノなど)、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アル
 キル-カルボニル) アミノ(例、メチル(アセチル) アミノなど)、 C_{1-6} ア
 ルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ(例、2-エトキシカルボニル

ー2-プロピルアミノなど)、 C_{6-14} アラルキルオキシカルボニルアミノ
(例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)などから選ばれる置換基を有してい
てもよい]、

(6) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ- C_{6-14} アリアルを有していても
5 よい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、トリフルオロメトキシ、イソプロポ
キシ、2- (4-メトキシフェニル) エトキシなど)、

(7) C_{6-14} アリアルオキシ基 (例、フェノキシ)、

(8) カルバモイルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基 (例、メチルチ
オ、カルバモイルメチルチオ)、

10 (9) カルバモイルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基 (例、
メチルスルフィニル、カルバモイルメチルスルフィニル)、

(10) C_{6-14} アリアルチオ基 (例、フェニルチオ)、

(11) ヒドロキシ基、

(12) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし
15 4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員複素環基 (例、ピロリジニル、ピ
ペリジル、イソインドリニル、フリル、チエニル、ピリジル、キノリル、ベン
ゾフラニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イミダゾリジニル、イソチアゾリ
ジニル、チアジアゾリジニル、アゼチニルなど)、

[この複素環基は、オキソ、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-
20 カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カ
ルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル-
 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキルなどから選
ばれる置換基を有していてもよい]、

(13) カルボキシ基、

25 (14) 式- $CO-Hal$ (Hal はハロゲン原子を示す)で表される基 (例、ク
ロロホルミル)、

(15) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチルなど)、

(16) C_{1-6} アルキル-スルホニル基 (例、メチルスルホニルなど)、

(17) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニルなど)、

(18) スルファモイル基

[このスルファモイル基は、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、オキソ基を有していてもよい5ないし7員複素環基（例、ピリジル、ピロリジニル、ヘキサヒドロアゼピ
 5 ニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5ないし7員複素環基）- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ- C_{6-14} アリールなどから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい]、

(19) 式- NR^aR^b で表わされる基

10. [R^a および R^b はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) 5 または 6 員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）- C_{1-6} アルキル、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、(v) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ-メチレン-スルファモイル- C_{1-6} アルキル、
 15 (vi) カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(vii) スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(x) ジ- C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{2-6} アルケニル、(xi) C_{6-14} アリール、(xii) 5 または 6 員複素環基（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5.ま
 20 たは6員複素環基）[この5または6員複素環基は、アミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキル-スルホニルアミノなどから選ばれる置換基を有していてもよい]、(xiii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xv) C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvi) C_{1-6} アル
 25 キルスルホニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvii) アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xviii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xix) C_{6-14} アリール-カルボニル、(xx) カルボキシ- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xxi) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリ-

- ル-カルボニル、(xxii)ハロゲン原子、オキソまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニル、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-カルボニル、(xxiii)5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxiv) C_{6-14} アリール-オキシ-カルボニル、(xxv)カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(xxvi)カルバモイル、(xxvii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル、(xxviii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノを有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル、(xxix)5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-カルバモイル、(xxx) C_{2-6} アルケニル-カルボニル、(xxxi)オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxii)（オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環））
- (C_{1-6} アルキル)アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiii)（オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリジニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環））(C_{1-6} アルキルカルボニル)アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキルカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、(xxxv)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、(xxxvi)スルファモイル、(xxxvii) C_{1-6} アルキルスルファモイルなどを示す]、

(20)式- $C(=O)NR^cR^d$ で表わされる基

[R^c および R^d はそれぞれ(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii)5または

- 6員複素環（例、ピリジル、イミダゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-C₁₋₆アルキル、(iv)カルボキシ-C₁₋₆アルキル、(v)C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル、(vi)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル、(vii)カルバモイル-C₁₋₆アルキル、(viii)C₁₋₆アルキルカルバモイル-C₁₋₆アルキル、(ix)5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-C₁₋₆アルキルカルバモイル-C₁₋₆アルキル、(x)5または6員複素環（例、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-アミノ-C₁₋₆アルキル、(xi)スルファモイル-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル、(xii)C₁₋₆アルコキシを有していてもよいC₆₋₁₄アリール、(xiii)C₁₋₆アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ-C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₄アリール、(xiv)4ないし10員複素環基（例、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環）[この4ないし10員複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、オキソなどから選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい]、(xv)C₆₋₁₄アリールカルバモイル-C₁₋₆アルキル、(xvi)ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、(xvii)オキソ基を有していてもよい5または6員複素環（例、ピロリニジル、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環）-カルバモイル-C₁₋₆アルキルなどを示す。R^oとしては水素原子が好ましい。]、
- (21)シアノ基、
- (22)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルチオ基（例、ジメチルカルバモイルチオ）、

(23) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイルオキシ基 (例、ジメチルチオカルバモイルオキシ) ;

(ii) 以下の (1) ~ (8) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 4 ないし 14 員複素環基 :

(1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキル基 [このアルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-アミノ、ジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環基、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環-カルバモイル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]

(3) C_{1-6} アルコキシ基、

(4) C_{6-14} アリール基、

(5) C_{7-16} アラルキル基 [この C_{7-16} アラルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(6) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環基 [この 4 ないし 10 員複素環基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、オキソ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、

(7) オキソ基、

(8) オキシド基;

(iii) C_{3-6} シクロアルキル基;または

- (iv) 式 $-L'-R^{1a'}$ (L' はメチレン、カルボニルまたは置換基を有していてもよい窒素原子を示し、 $R^{1a'}$ は (1) 水素原子、(2) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(3) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい水酸基、(4) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-アミノ基、(6) C_{6-14} アリール-アミノ基または (7) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環-アミノ基を示す) で表される基を示し、
 R^2 および R^3 がそれぞれ (1) 水素原子、(2) ①ハロゲン原子、②置換基を有していてもよい水酸基 (例えば、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{7-16} アラルキルなどで置換されていてもよい水酸基など)、③置換基を有していてもよいアミノ基 (例えば、1または2個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニルなどで置換されていてもよいアミノ基)、④置換基を有していてもよい4ないし10員複素環基 (例えば、オキソ基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基 (例、フタルイミド、イミダゾリニル、ピペリジニル、ピロリジニル))、⑤置換基を有していてもよいチオ基 (例えば、 C_{1-6} アルキルなどで置換されていてもよいチオ基)、⑥ C_{1-6} アルキル-スルフィニル基または⑦ C_{1-6} アルキル-スルホニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または (3) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示し、
 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカンを形成してもよく、

R^4 が (i) 水素原子、(ii) シアノ基、(iii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は、(1) ハロゲン原子、(2) シアノ基、(3) C_{1-6} アルコキシ基、(4) ヒドロキシ基、(5) アミノ基、(6) モノ- C_{1-6} アルキルアミ

ノ基、(7) ジー- C_{1-6} アルキルアミノ基、(8) トリ- C_{1-6} アルキルアンモニウム基、(8) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(9) C_{6-14} アリールチオ、(10) ウレイド、(11) カルボキシ、(12) カルバモイル、(13) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(14) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(15) ホルミルアミノ、(16) C_{1-6} アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい]、(iv) C_{2-6} アルケニル基または(v) ホルミル基を;

Xが結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、-NH-または-
10 N(メチル)-を示し、

R^5 が

Xが結合手の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) ハロゲン原子を示し、

Xが酸素原子の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基[この C_{1-6} アル
15 キル基は(1) ハロゲン原子、(2) ヒドロキシ基、(3) アミノ基、(4) カルボキシ、(5) カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(7) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(8) ジー- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(9) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複
20 素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、(iii) C_{2-6} アルケニル基[この C_{2-6} アルケニル基は C_{6-14} アリールを有していてもよい]、(iv) C_{2-6} アルキニル基、(v) C_{3-6} シクロアルキル基、(vi) C_{7-16} アラルキル基、(vii) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(viii) C_{6-14} アリールカルボニル基、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(x) モノ-またはジー- C_{1-6} アルキル
25 チオカルバモイル基、(xi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基または(xii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基[この複素環基は C_{6-14} アリールを有していてもよい]を示し、

Xが酸化されていてもよい硫黄原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii)

モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を、

- Xが-NH-または-N(メチル)-の時、(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基[この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい]、(iii)ホルミル、(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(vi)カルバモイル基、(vii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基または(viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル基を示し、

R^6 および R^7 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、

- R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカンを形成してもよく、

R^8 および R^9 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、

Yが①1または2個の C_{1-6} アルキル基もしくは水酸基を有していてもよいメチレン基または②カルボニル基を、

nが0または1を示す化合物(I)。

- 15 [化合物(I)-IV]

R^1 が

(i)以下の(1)~(20)から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール基:

- (1) ハロゲン原子、
- 20 (2) ニトロ基、
- (3) C_{1-6} アルキル基[この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルボキシから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- 25 (4) C_{3-6} シクロアルキル基、
- (5) C_{6-14} アリール基

- [この C_{6-14} アリール基は、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- 5 (6) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ- C_{6-14} アリールを有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基、
- (8) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (9) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- 10 (10) C_{6-14} アリールチオ基、
- (11) ヒドロキシ基、
- (12) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基[この複素環基は、オキソ、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい]、
- 15 (13)カルボキシ基、
- (14)式 $-CO-Hal$ (Hal はハロゲン原子を示す)で表される基、
- 20 (15) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (16) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、
- (17) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (18)スルファモイル基[このスルファモイル基は、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- 25 (19)式 $-NR^aR^b$ で表わされる基 [R^a および R^b はそれぞれ(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-

- C_{1-6} アルキル、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、(v) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ-メチレンスルファモイル- C_{1-6} アルキル、(vi) カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(vii) スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキルスルホニル、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(x)
- 5 ジ- C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{2-6} アルケニル、(xi) C_{6-14} アリール、(xii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環基 [この複素環基は、アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、(xiii) ハロゲン化されていてもよい
- 10 C_{1-6} アルキルカルボニル、(xiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xv) C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xvi) C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xvii) アミノ- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xviii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル-アミノ- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xix) C_{6-14}
- 15 アリールカルボニル、(xx) カルボキシ- C_{6-14} アリールカルボニル、(xxi) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリールカルボニル、(xxii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、(xxiii) C_{1-6} アルコキシカルボニルを有して
- 20 いてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキルカルボニル、(xxiv) C_{6-14} アリールオキシカルボニル、(xxv) カルボキシ- C_{1-6} アルキルまたは (xxvi) カルバモイルを示す]、
- (20)式- $C(=O)NR^cR^d$ で表わされる基 [R^c および R^d はそれぞれ(i)
- 25 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル、(iv) カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(v) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、(vi) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、(vii) カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキルカ

- ルバモイル- C_{1-6} アルキル、(ix) 窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキル、(x) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5
- 5 または6員複素環-アミノ- C_{1-6} アルキル、(xi) スルファモイル- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(xii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-14} アリール、(xiii) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ基を有する C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール、(xiv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基〔この複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、オキソから選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい〕または
- 10 (xv) C_{6-14} アリール-カルバモイル- C_{1-6} アルキルを示す〕；
- (ii) 以下の(1)～(8)から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし14員複素環基：
- 15 (1) ハロゲン原子、
- (2) C_{1-6} アルキル基〔このアルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-アミノ、ジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄
- 20 原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環-カルバモイル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい〕
- 25 (3) C_{1-6} アルコキシ基、
- (4) C_{6-14} アリール基、
- (5) C_{7-16} アラルキル基〔この C_{7-16} アラルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_1

-₆アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、

- (6) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基[この4ないし10員複素環基は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、オキソ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、

- 10 (7) オキソ基、

(8) オキシド基；

(iii) C₃₋₆シクロアルキル基；または

- (iv) 式-L'-R^{1a'} (L'はメチレン、カルボニルまたは置換基を有していてもよい窒素原子を示し、R^{1a'}は(1) 水素原子、(2) C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、(3) C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい水酸基、(4) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-アミノ基、(6) C₆₋₁₄アリール-アミノ基または(7) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環-アミノ基を示す) で表される基を示し、

R²およびR³がそれぞれ(1) 水素原子、(2) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基または(3) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基を示し、

- R²とR³は隣接する炭素原子と共にC₃₋₈シクロアルカンを形成してもよく、

R⁴が(i) 水素原子、(ii) C₁₋₆アルキル基[このC₁₋₆アルキル基は、(1) ハロゲン原子、(2) シアノ基、(3) C₁₋₆アルコキシ基、(4) ヒドロキシ基、(5) アミノ基、(6) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(7) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(8) トリ-C₁₋₆アルキルアンモニウム基、(8) オキ

ソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(9) C_{6-14} アリールチオ、(10) ウレイド、(11) カルボキシ、(12) カルバモイル、(13) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(14) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(15) ホルミルアミノ、(16) C_{1-6} アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい] または (iii) C_{2-6} アルケニル基を;

Xが結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ または $-N$ (メチル) $-$ を示し、 R^5 が

10 Xが結合手の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) ハロゲン原子を示し、

Xが酸素原子の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は(1) ハロゲン原子、(2) ヒドロキシ基、(3) アミノ基、(4) カルボキシ、(5) カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(7) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(8) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(9) オキソを有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、(iii) C_{2-6} アルケニル基 [この C_{2-6} アルケニル基は C_{6-14} アリールを有していてもよい]、(iv) C_{2-6} アルキニル基、(v) C_{3-6} シクロアルキル基、(vi) C_{7-16} アラルキル基、(vii) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(viii) C_{6-14} アリールカルボニル基、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(x) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(xi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基または(xii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基 [この複素環基は C_{6-14} アリールを有していてもよい] を示し、

Xが硫黄原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を、

Xが $-NH-$ または $-N$ (メチル) $-$ の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アル

キル基 [この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい]、(iii)ホルミル、(iv) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(v) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(vi)カルバモイル基、(vii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基または(viii) C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、

R^6 および R^7 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、

R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカンを形成してもよく、

R^8 および R^9 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、

- 10 Y が ① 水酸基を有していてもよいメチレン基または ② カルボニル基を、
n が 0 または 1 を示す化合物 (I)。

[化合物 (I) -V]

実施例 1 ~ 588 で製造された化合物またはその塩

[化合物 (I) -VI]

- 15 実施例 1 ~ 438 で製造された化合物またはその塩

[化合物 (I) -VII]

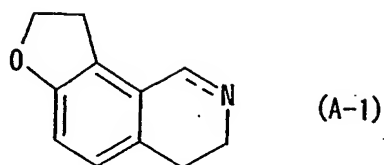
- (i) 2-(メチルスルフィニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド、(ii) N-(メチルスルホニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、(iii) N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(iv) N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(v) N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(vi) N-エチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(vii) N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフ

- エニル]-3-イル]アセトアミド、(viii) N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(ix) 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド、(x) N-[2-アミノ-2-オキソエチル]-3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(xi) N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(xii) N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、(xiii) N-(ヒドロキシメチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、またはその塩。

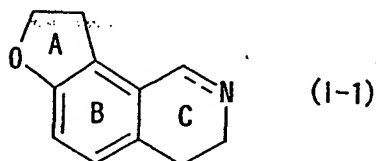
[化合物 (I) -VIII]

- (i) 2-(メチルスルフィニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド、(ii) N-(メチルスルホニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、(iii) N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(iv) N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(v) N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(vi) N-エチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(vii) N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド、またはその塩。

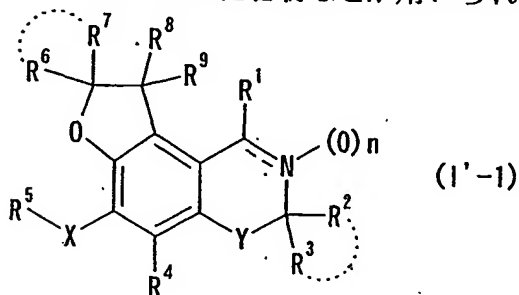
本発明の医薬組成物に用いられる式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物としては、具体的には、式



- 5 〔式中、A環、B環およびC環はそれぞれ前記と同様の置換基を有していてもよい〕で表される化合物などが用いられ、より具体的には、式



〔式中、---は単結合または二重結合を、他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物などが用いられる。

- 10 なお、---が単結合の時、Nは水素原子または前記したC環の置換基を有していてもよい。

本発明の化合物 (A-1)、(I-1) または (I'-1) としては、具体的には、実施例 1～588 および参考例 10～12、112、134、135、138、139 で製造された化合物などが用いられる。

- 15 本発明の化合物 (I) および (I') の製造法について以下に述べる。なお、化合物 (Ia)、(Ib) および (Ic) は化合物 (I) に含まれる化合物である。

本発明の化合物 (I) および (I') は、例えば以下の反応式 1～17 で示される方法またはこれに準じた方法等により得られる。

- 20 なお、化合物 (A)、(A-1)、(I-1)、(I'-1) も下記の製造法に準じて製造することができる。

以下の反応式の略図中の化合物の各記号は特に記載のないかぎり前記と同意義

を示す。反応式中の化合物 (II') ~ (LII'), (LIII) ~ (LXII) および (LXIIP) ~ (LXIX') は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物 (I) または (I') の塩と同様のもの等が挙げられる。

化合物 (II'), (III'), (VI'), (Vib'), (VII'), (VIIa'), (IX'),
5 (XI'), (XII'), (XIII'), (XVIII'), (XVIIIa'), (XX'), (XXI'),
(XXVII'), (XXIX'), (XXXI'), (XXXIII'), (XXXIIIa'), (XXXVII'),
(XXXVIII'), (XL'), (XLI'), (XLVII'), (L'), (LI'), (LIII),
(LVI), (LVIII), (LXIIP), (LXV) および (LXVII') は市販されているもの
を容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って
10 製造することもできる。

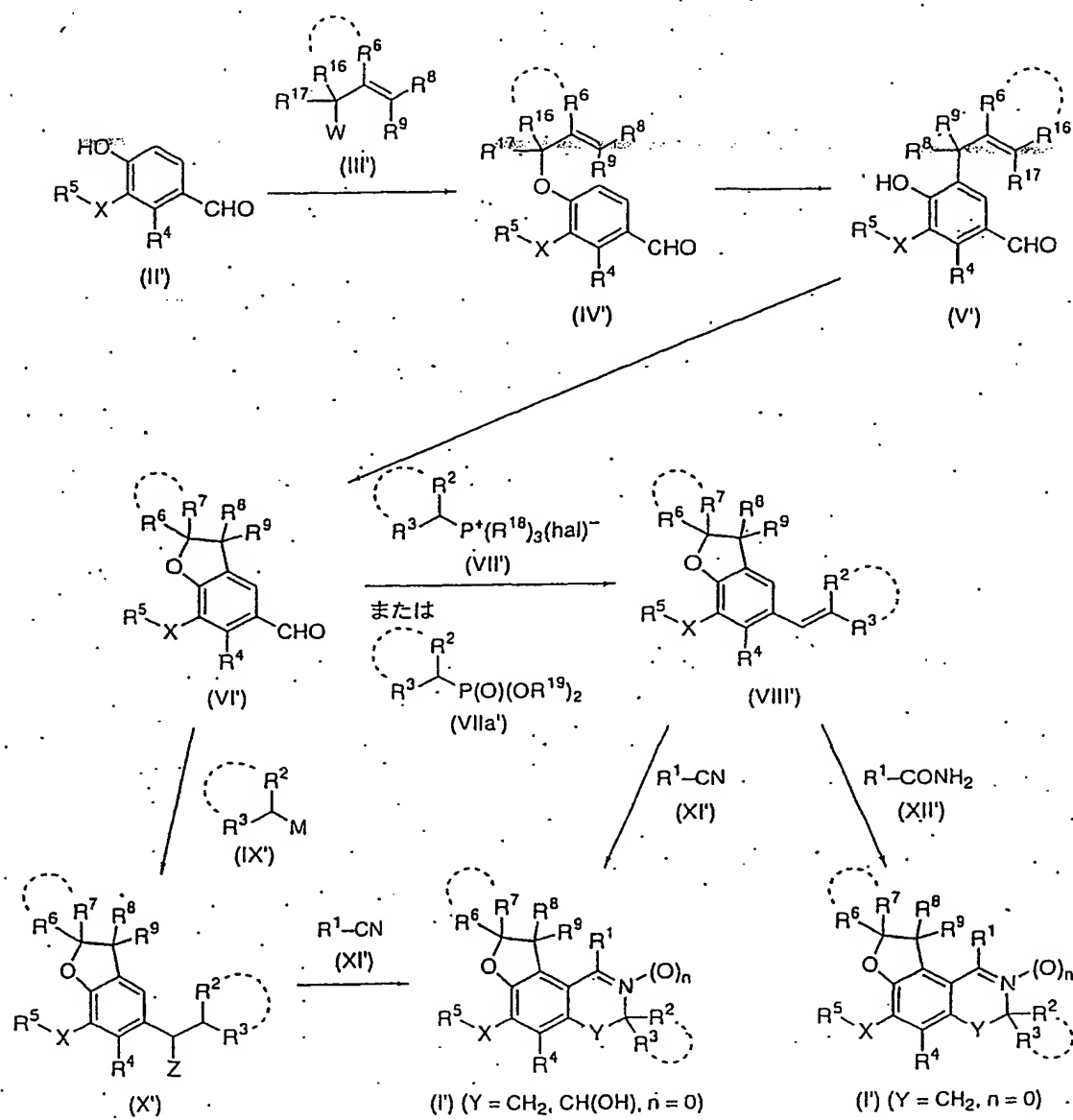
以下の反応で用いられる、総称で示される溶媒としては、特に記載がないかぎり、アルコール類としてメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなど、エーテル類としてジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど、炭化水素類としてベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなど、アミド類としてN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなど、ハロゲン化炭化水素類としてジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなど、ニトリル類としてアセトニトリル、プロピオニトリルなど、ケトン類としてアセトン、エチルメチルケトンなど、有機酸類として
15 ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸など、芳香族アミン類として、ピリジン、2, 6-ルチジン、キノリンなど、スルホキシド類としてジメチルスルホキシドなどを示す。

以下の反応で用いられる、総称で示される塩基としては、特に記載がないかぎり、
25 無機塩基類として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど、塩基性塩類として炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなど、芳香族アミン類としてピリジン、ルチジンなど、第3級アミン類としてトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シ

- クロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなど、アルカリ金属水素化物類として水素化ナトリウム、水素化カリウムなど、金属アミド類としてナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど、アルキル金属類としてブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなど、アリール金属類としてフェニルリチウムなど、金属アルコキシド類としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどを示す。
- 5

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、
- 10 常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

反応式 1



化合物(IV')は、化合物(II')と化合物(III')〔式中、 R^{16} および R^{17} は、 R^7 の一部を形成する、置換基を有していてもよい炭化水素基で、 R^7 と同様のものが挙げられ、 R^{16} が R^6 との間で同素環を形成する場合は、「3ないし8員同素環」が有していてもよい置換基と同様の置換基を有していてもよく、 W は脱離基を示す〕とを所望により塩基の存在下で反応させることにより製造される。

該「脱離基」としては、例えばヒドロキシ、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-5} アルキルスルホニルオキシ(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」としては、例えば C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル等)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ等)およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ(例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等)等が挙げられ、具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、*m*-ニトロフェニルスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

化合物(III')の使用量は、化合物(II') 1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属水素化物類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(II') 1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

前記反応に代え、光延反応（シンセシス（Synthesis）、1981年、1～27頁）を用いることもできる。

該反応は、化合物（II'）と化合物（III'）中、WがOHである化合物とを、アゾジカルボキシレート類（例、ジエチルアゾジカルボキシレート等）およびホスフィン類（例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等）の存在下反

5 応させる。

化合物（III'）中、WがOHである化合物の使用量は、化合物（II'）1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

該「アゾジカルボキシレート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ

10 化合物（II'）1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類等の

15 溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

化合物（V'）は、化合物（IV'）をクライゼン転位させることにより製造される。

20 本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アニリン類（例、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリンなど）、フェノール類（例、2，6-ジメチルフェノールなど）、ハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒などが用いられる。

25

また、所望により酸触媒を用いて本反応を行ってもよい。酸触媒としては、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素等のルイス酸類などが用いられる。酸触媒の使用量は、例えばルイス酸の場合、通常化合物（IV'）1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約0.1ないし約5モルである。反応時間は通常約30分

ないし約24時間、好ましくは約1ないし約6時間である。反応温度は通常約70ないし約300℃、好ましくは約150ないし約250℃である。

化合物(VI')は化合物(V')をプロトン酸、ルイス酸またはヨウ素存在下、閉環することにより製造することができる。プロトン酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類やメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フルオロスルホン酸等のスルホン酸類が用いられる。ルイス酸類としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化ズル(IV)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。通常、プロトン酸あるいはルイス酸はそれぞれ単独で用いられるが、所望により両者を組み合わせてもよい。プロトン酸を用いる場合は、化合物(V')1モルに対し約1ないし約200モル、好ましくは約1ないし約100モル用いる。ルイス酸を用いる場合は、化合物(V')1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約3モル用いる。ヨウ素を用いる場合は化合物(V')1モルに対し約0.05ないし約1モル、好ましくは約0.1ないし約0.5モル用いる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約120℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

化合物(VIII')は、化合物(VI')と化合物(VII')〔式中、R¹⁸は炭化水素基、hal はハロゲンを示す〕とを所望により塩基の存在下で反応させることにより製造される。

該「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、C₃₋₆シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、C₆₋₁₄アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、

ピフェニリル、2-アンスリルなど) などが挙げられる。

化合物 (VII') の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第 3
5 級アミン類、アルカリ金属水素化物類、アルキル金属類、アリール金属類、金属
アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (VI')
1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と
しては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル
10 類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド
類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 30 分ないし約 48 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 24
時間である。反応温度は通常約 -100 ないし約 200℃、好ましくは約 -80
ないし約 150℃である。

15 化合物 (VIII') は、化合物 (VI') と化合物 (VIIa') [式中、R¹⁹は置換基
を有していてもよい炭化水素基を示す] とを所望により塩基の存在下で反応させ
ることによっても製造される。

該「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基 (例、C₁₋₆
アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ
20 チル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、C₃₋₆シクロアル
キル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシ
ルなど)、C₆₋₁₄アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、
ピフェニリル、2-アンスリルなど)、C₇₋₁₆アラルキル (例えば、ベンジル、
1-ナフチルメチルなど)) などが挙げられる。

25 該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばハ
ロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていても
よい C₁₋₆アルキルなどが挙げられる。

化合物 (VIIa') の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 3 モル、
好ましくは約 1 ないし約 1.5 モルである。

該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属水素化物類、アルキル金属類、アリール金属類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(VI') 1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

- 5 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

- 10 反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-100ないし約200℃、好ましくは約-80ないし約150℃である。

- 化合物(X')〔式中、Zは置換基を有していてもよい水酸基あるいはハロゲンを示す〕は、化合物(VI')と化合物(IX')〔式中、Mは金属を示す。ただし、Mが多価の場合は塩を含む〕とを反応させ、所望によりアシル化あるいはハロゲン化を行うことにより製造される。

- 20 該「置換基を有していてもよい水酸基」で示されるZとしては例えばヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ(例、アセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ、プロピオニルオキシ等)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」としては、例えばハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ(例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等)等が挙げられ、具体例としては、
25 フェニルスルホニルオキシ、p-クロロフェニルスルホニルオキシ、m-エトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

該「金属」としては、マグネシウムハライド(例、マグネシウムブロミド、マグネシウムクロリドなど)、リチウムなどが挙げられる。

化合物 (IX') の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 3 モル、好ましくは約 1 ないし約 1.5 モルである。

本反応は所望により添加剤を用いてもよい。

該「添加剤」としては、塩化セリウム(III)、ヨウ化銅(I)などが挙げられる。

- 5 添加剤の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 0.1 ないし約 5 モル、好ましくは約 0.1 ないし約 2 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

- 10 反応時間は通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 30 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -100 ないし約 150℃、好ましくは約 -80 ないし約 100℃である。

得られたアルコール体は必要に応じ、アシル化反応に付す。

- 15 化合物 (X') (式中、Z は水酸基を示す) とアシル化剤とを、所望により塩基 または酸の存在下反応させる。

該「アシル化剤」としては、例えば、対応するカルボン酸またはその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等) 等が挙げられる。化合物 (X') 1 モルに対しアシル化剤を約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モル用いる。

- 20 本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類、芳香族アミン類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

- 25 所望により用いられる塩基としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類等が挙げられる。

所望により用いられる酸としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

反応温度は約 -20 ないし約 200℃、好ましくは約 0 ないし約 150℃である。反応時間は通常約 5 分ないし約 48 時間、好ましくは約 10 分ないし約 24

時間である。

また、得られたアルコール体は必要に応じ、ハロゲン化反応に付す。

化合物 (X') (式中、Z は水酸基を示す) とハロゲン化剤とを、所望により塩基の存在下反応させる。

- 5 該「ハロゲン化剤」としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリル等のハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リン等のハロゲン化リン類、オキサリルクロリド等のオキサリルハライド類、ホスゲン等が挙げられる。化合物 (X') 1 モルに対してハロゲン化剤を約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モル用いる。

該「塩基」としては、第 3 級アミン類などが挙げられる。

- 本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、エーテル類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。反応温度は通常約 -10 ないし約 200℃、好ましくは約 -10 ないし約 120℃である。

- 化合物 (I') (式中、Y は CH_2 あるいは $\text{CH}(\text{OH})$ を、n は 0 を示す) は、化合物 (VIII') と化合物 (XI') とを酸あるいはハロゲン化試薬の存在下反応させることにより製造される。

- 化合物 (XI') の使用量は、化合物 (VIII') 1 モルに対し約 0.5 ないし約 5 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 2 モルである。なお、化合物 (XI') を溶媒として用いることもでき、その場合の使用量は、化合物 (VIII') 1 グラムに対し約 0.5 ないし約 10 ミリリットル、好ましくは約 1 ないし約 5 ミリリットルである。

該「酸」としては、硫酸、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、過塩素酸等の鉱酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸等が用いられる。酸の使用量は化合物 (VIII') 1 モルに対し約 1 ないし約

5 モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

該「ハロゲン化試薬」としては、臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン類、N-ブ
ロモスクシンイミド等のイミド類、ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモ
ニウム、三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム等のハロゲン付加物類等が用い
5 られる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物(VIII') 1モルに対し約1ないし約
5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と
しては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、有機酸類、
ハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合物等が好ましい。

10 反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約15分ないし約24
時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし
約100℃である。

化合物(I') [式中、YはCH₂を、nは0を示す] は、化合物(VIII') と化
合物(XII') とを塩化ホスホリルの存在下反応させることによっても製造される。

15 化合物(XII') の使用量は、化合物(VIII') 1モルに対し約0.5ないし約5
モル、好ましくは約0.5ないし約3モルである。

塩化ホスホリルの使用量は化合物(VIII') 1モルに対し約0.5ないし約5モ
ル、好ましくは約0.5ないし約3モルである。なお、塩化ホスホリルを溶媒と
して用いることもでき、その場合の使用量は、化合物(VIII') 1グラムに対し約
20 0.5ないし約20ミリリットル、好ましくは約1ないし約10ミリリットルで
ある。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と
しては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、ハロゲン化
炭化水素類またはこれらの混合物等が好ましい。

25 反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約15分ないし約24
時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし
約100℃である。

化合物(I') [式中、YはCH₂あるいはCH(OH)を、nは0を示す] は、
化合物(VIII') と化合物(XI') から化合物(I') を製造するときと同様にして、

化合物 (X') と化合物 (XI') から製造される。

化合物 (I') は反応式 2 に示した工程によっても製造される。

反応式 2

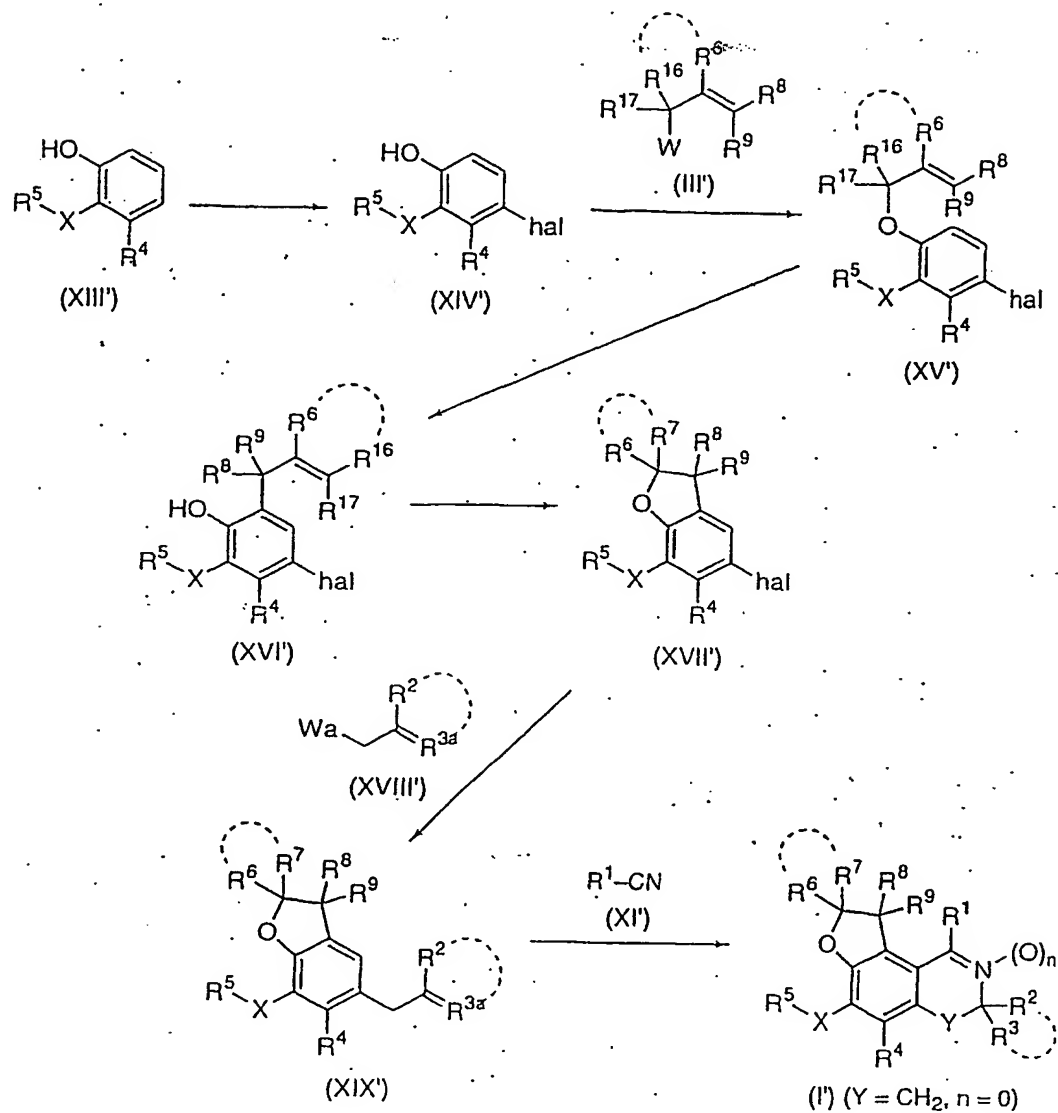
5

10

15

20

25



化合物 (XIV') [式中、hal はハロゲンを示す] は化合物 (XIII') とハロゲン化試薬とを反応させることにより製造される。

該「ハロゲン化試薬」としては、臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン類、N-ブ
ロモスクシンイミド等のイミド類、ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモ
5 ニウム、三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム等のハロゲン付加物類等が用い
られる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物 (XIII') 1 モルに対し約 1 ないし約
5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と
しては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、有機酸類、
10 ハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合物等が好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 15 分ないし約 24
時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし
約 100℃である。

化合物 (XIV') から化合物 (XVII') までの工程は、反応式 1 の化合物 (II')
15 から化合物 (VI') を製造する方法に準じて行われる。

化合物 (XIX') は化合物 (XVII') と化合物 (XVIII') [式中、R^{3a}は R³から
水素原子を一つ除いた二価基、Wa は脱離基を示す] とを塩基の存在下反応させ
ることにより製造される。

化合物 (XVIII') の使用量は、化合物 (XVII') 1 モルに対し約 1 ないし約 3 モ
20 ル、好ましくは約 1 ないし約 1.5 モルである。

該「脱離基」としては、例えばハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、
ヨウ素等)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₅ アルキルスルホニルオキシ (例
例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンス
ルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキ
25 シ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキ
シ」としては、例えば C₁₋₆ アルキル (例、メチル、エチル等)、C₁₋₆ アルコキ
シ (例、メトキシ、エトキシ等) およびニトロから選ばれる置換基を 1 ないし 3
個有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ (例、フェニルスルホニル
オキシ、ナフチルスルホニルオキシ等) 等が挙げられ、具体例としては、フェニ

ルスルホニルオキシ、*m*-ニトロフェニルスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

- 該「塩基」としては、金属アミド類、アルキル金属類、アリール金属類などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物(XVII') 1モルに対し約1ないし約5モル、
5 好ましくは約1ないし約2モルである。

本反応は所望により添加剤を用いてもよい。

該「添加剤」としては、塩化セリウム(III)、ヨウ化銅(I)などが挙げられる。添加剤の使用量は、化合物(XVII') 1モルに対し約0.1ないし約5モル、好ましくは約0.1ないし約2モルである。

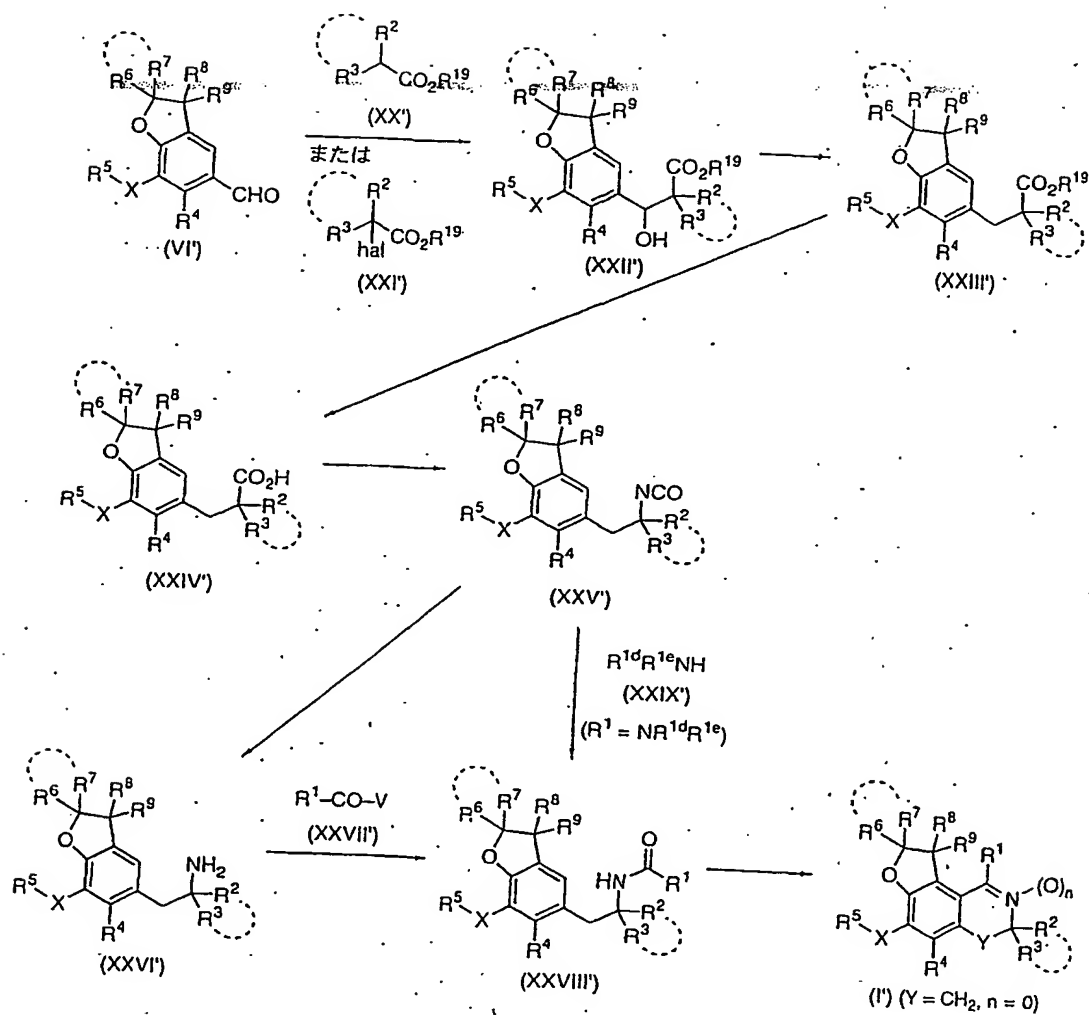
- 10 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

- 反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-100ないし約150℃、好ましくは約-80
15 ないし約100℃である。

化合物(I') [式中、YはCH₂を、nは0を示す] は、化合物(VIII') と化合物(XI') から化合物(I') を製造するときと同様にして、化合物(XIX') と化合物(XI') から製造される。

化合物(I') は反応式3に示した工程によっても製造される。

反応式 3



化合物 (XXII') は化合物 (VI') と化合物 (XX') [式中、 R^{19} は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す] を塩基の存在下反応させることにより製造される。

- 該「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基 (例、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、 C_{6-14} アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリルなど)、 C_{7-16} アラルキル (例えば、ベンジル、2-ナフチルメチルなど) など) などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなどが挙げられる。

- 化合物 (XX') の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「塩基」としては、例えばアルカリ金属水素化物類、アルキル金属類、アリール金属類、金属アミド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

- 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 30 分ないし約 48 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -100 ないし約 150°C 、好ましくは約 -80 ないし約 100°C である。

- 化合物 (XXII') は化合物 (VI') と化合物 (XXI') [式中、 R^{19} および hal は上記と同意義を示す] を亜鉛の存在下反応させることにより製造される。

化合物 (XXI') および亜鉛の使用量は、それぞれ化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と

しては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、ニトリル類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約0ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。

化合物 (XXII') は化合物 (XXII') を還元することにより製造される。

還元中使用される還元剤としては、例えばトリエチルシランなどのシラン類、水素化トリブチルスズ、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシamilボラン等のアルキルボラン類、ジボラン、または亜鉛、アルミニウム、すず、鉄等の金属類、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属/液体アンモニア（バーチ還元）等が挙げられる。

還元剤の使用量は、例えばシラン類、金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (XXII') 1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約3モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物 (XXII') 1モルに対して約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モル、金属類、アルカリ金属の場合それぞれ約1ないし約20当量、好ましくは約1ないし約5当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。

該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。ルイス酸の使用量は化合物 (XXII') 1モルに対して約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。触媒の使用量は化合物 (XXII') に対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、

炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-20ないし約120℃、好ましくは約0ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

化合物(XXIV')は酸あるいは塩基を用いて化合物(XXIII')のエステル基を加水分解することによって製造される。

10 酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類が用いられる。

塩基性加水分解には、無機塩基類、塩基性塩類、金属アルコキシドなどが用いられる。

15 これら酸および塩基の使用量は化合物(XXIII')1モルに対して約0.5ないし約1.0モル、好ましくは約0.5ないし約5モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

20 反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

化合物(XXV')は化合物(XXIV')を直接、またはその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸アミド、酸無水物、エステル等)等に変換した後転位反応に付すことにより製造される。

該「転位反応」としては、クルチウス(Curtius)転位、ホフマン(Hofmann)転位、シュミット(Schmidt)転位などが用いられる。

以下にジフェニルホスホリルアジドを用いる例を挙げる。

ジフェニルホスホリルアジドの使用量は、化合物(XXIV') 1モルに対し約1ないし約3モル、好ましくは約1ないし約1.5モルである。

本反応は所望に応じて塩基の存在下行われる。

該「塩基」としては第3級アミン類、芳香族アミン類などが好ましい。

- 5 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類またはこれらの混合物等が好ましい。

- 10 反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。

他の反応の条件としては、第4版実験化学講座20（日本化学会編）、304、477～479頁記載の方法およびそれに準じる方法などが用いられる。

化合物(XXVI')は化合物(XXV')を酸加水分解することにより製造される。

- 15 酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類が用いられる。

これら酸の使用量は化合物(XXV') 1モルに対して約0.5ないし約10モル、好ましくは約0.5ないし約5モルである。

- 20 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、ケトン類、スルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

- 25 反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。

化合物(XXVIII')は化合物(XXVI')と化合物(XXVII')〔式中、Vは置換基を有していてもよい水酸基、ハロゲンなどを示す〕とを所望により塩基または酸の存在下反応させることにより製造される。

該「置換基を有していてもよい水酸基」で示されるVとしては例えばヒドロキ

- シ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ（例、アセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ、プロピオニルオキシ等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等）、置換
- 5 基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、あるいは式 R^1-CO_2 等が挙げられる。置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシとしては、例えばハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げ
- 10 られ、具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、p-クロロフェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

化合物（XXVII'）は化合物（XXVI'）1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モル用いる。

- 15 本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類、芳香族アミン類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

- 20 所望により用いられる塩基としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類等が挙げられる。

所望により用いられる酸としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

- 25 反応温度は約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。

化合物（XXVIII'）は化合物（XXV'）と化合物（XXIX'）〔式中、 R^{1a} および R^{1b} は R^1 の一部を形成する置換基で、それぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す〕とを所望により塩基または酸の存在下反応させることによっても製造される。

該「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基（例、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、 C_{3-6} シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、 C_{6-14} アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アシスリルなど）、 C_{7-16} アラルキル（例えば、ベンジル、1-ナフチルメチルなど））などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなどが挙げられる。

化合物（XXIX'）の使用量は、化合物（XXV'）1モルに対し約1ないし約3モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

化合物（I'）〔式中、Yは CH_2 を、nは0を示す〕は、化合物（XXVIII'）をハロゲン化剤等を用いて分子内環化させることにより製造される。

該「ハロゲン化剤等」としては塩化ホスホリル、五塩化リン、五酸化二リン、塩化アルミニウム等が挙げられる。

該「ハロゲン化剤等」の使用量は化合物（XXVIII'）1モルに対して約1ないし約20モル、好ましくは約1モルないし約5モルである。なお、該「ハロゲン化剤等」を溶媒として用いることもでき、その場合の使用量は、化合物（XXVIII'）1グラムに対し約0.5ないし約20ミリリットル、好ましくは約1ないし約10ミリリットルである。

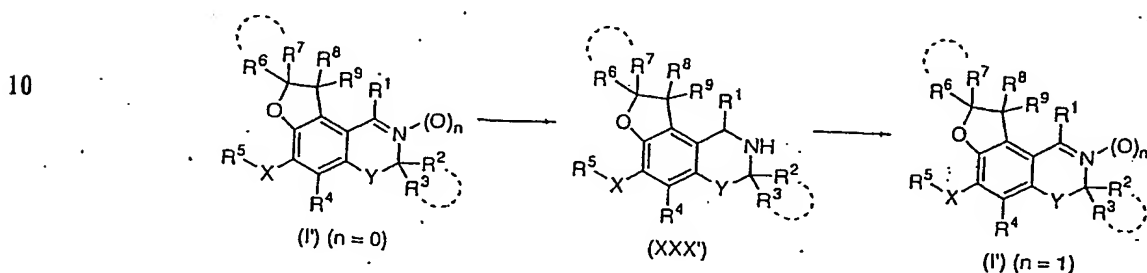
本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と

しては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、ニトリル類、ハロゲン化炭化水素類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は約 -20 ないし約 200°C 、好ましくは約 0 ないし約 150°C である。反応時間は通常約 5 分ないし約 48 時間、好ましくは約 10 分ないし約 24 時間である。

化合物(I')は反応式4に示した工程によっても製造される。

反応式4



15 化合物(XXX')は、化合物(I')〔式中、 n は 0 を示す〕を還元することにより製造される。

還元を使用される還元剤としては、例えば水素化トリブチルすず、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシアミルボラン等のアルキルボラン類、ジボラン、または亜鉛、アルミニウム、すず、鉄等の金属類、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）等が挙げられる。

25 還元剤の使用量は、例えばシラン類、金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物(I') 1モルに対してそれぞれ約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物(I') 1モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、金属類、アルカリ金属の場合それぞれ約 1 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。

該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。ルイス酸の使用量は化合物(I') 1モルに対して約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

- 5 また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。触媒の使用量は化合物(I') に対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。

- 10 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

- 15 反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-20ないし約120℃、好ましくは約0ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

化合物(I') [式中、 n は1を示す] は、化合物(XXX') を酸化することにより製造される。

- 20 酸化に使用される酸化剤としては、例えば過酸化水素などが用いられる。酸化剤の使用量は、化合物(XXX') 1モルに対し約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

本反応ではタングステン(VI)酸ナトリウムなどを触媒を用いるのが好ましい。触媒の使用量は化合物(XXX') 1モルに対し約0.05ないし約1モル、好ましくは約0.05ないし約0.5モルである。

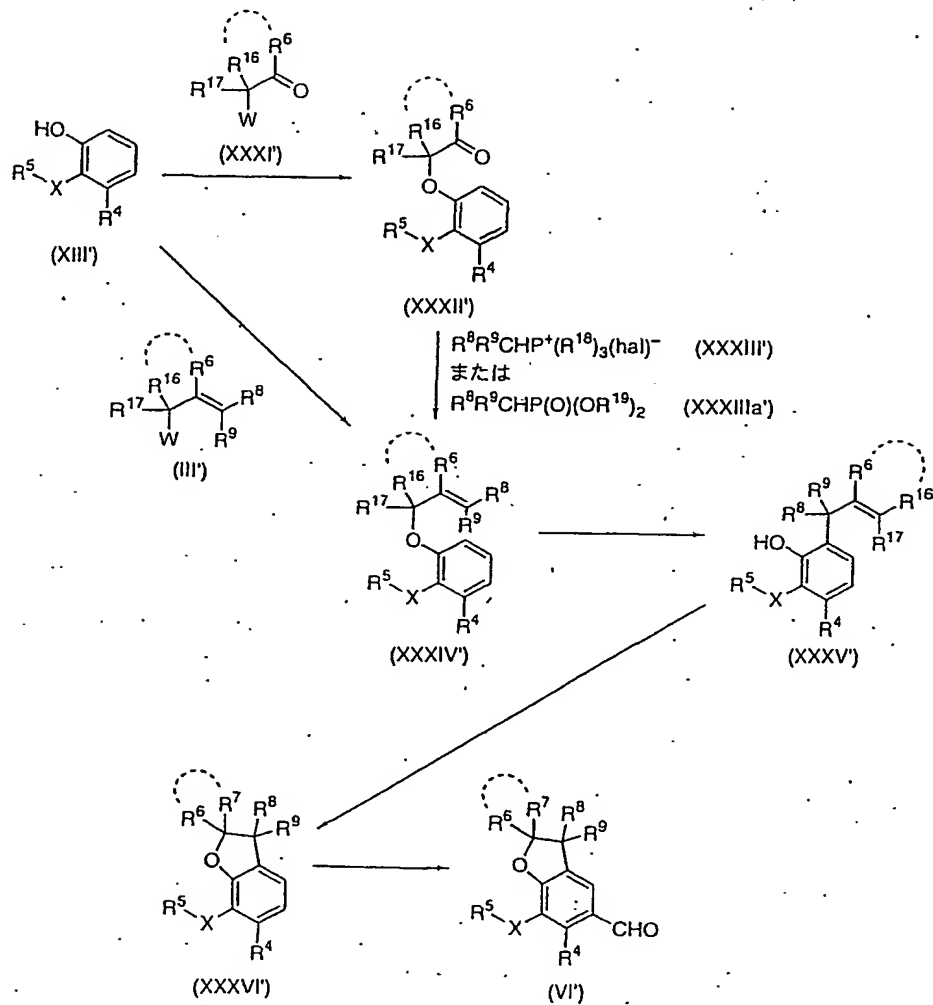
- 25 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24

時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150°C 、好ましくは約 0 ないし約 100°C である。

反応式 5

5



化合物 (XXXII') は、化合物 (II') と化合物 (III') から化合物 (IV') を製造するときと同様にして、化合物 (XIII') と化合物 (XXXI') [式中、 R^{16} 、 R^{17} および W は上記と同意義を示す] から製造される。

5 化合物 (XXXIV') は、化合物 (VI') と化合物 (VII') から化合物 (VIII') を製造するときと同様にして、化合物 (XXXII') と化合物 (XXXIII') [式中、 R^{18} および hal は上記と同意義を示す] から製造される。

化合物 (XXXIV') は、化合物 (VI') と化合物 (VIIa') から化合物 (VIII') を製造するときと同様にして、化合物 (XXXII') と化合物 (XXXIIIa') [式中、 R^{19} は上記と同意義を示す] から製造される。

10 化合物 (XXXIV') は、化合物 (II') と化合物 (III') から化合物 (IV') を製造するときと同様にして、化合物 (XIII') と化合物 (III') から製造される。

化合物 (XXXIV') から化合物 (XXXVI') までの工程は、反応式 1 の化合物 (IV') から化合物 (VI') を製造する方法に準じて行われる。

15 化合物 (VI') は、化合物 (XXXVI') を酸触媒の存在下、ホルムアミド類を反応させることにより製造される。

該「ホルムアミド類」としては、例えばジメチルホルムアミドや N -メチルホルムアニリド等が挙げられる。ホルムアミド類は、化合物 (XXXVI') 1 モルに対し約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル用いる。

20 該「酸触媒」としては、例えば塩化ホスホリルや塩化チオニル等が挙げられる。酸触媒は通常化合物 (XXXVI') 1 モルに対し約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル用いる。

25 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアミド類、エーテル類、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 30 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150°C 、好ましくは約 0 ないし約 100°C である。

また、化合物 (VI') は化合物 (XXXVI') をジクロロメチルアルキルエーテル類

と酸触媒の存在下で反応させることにより製造することもできる。

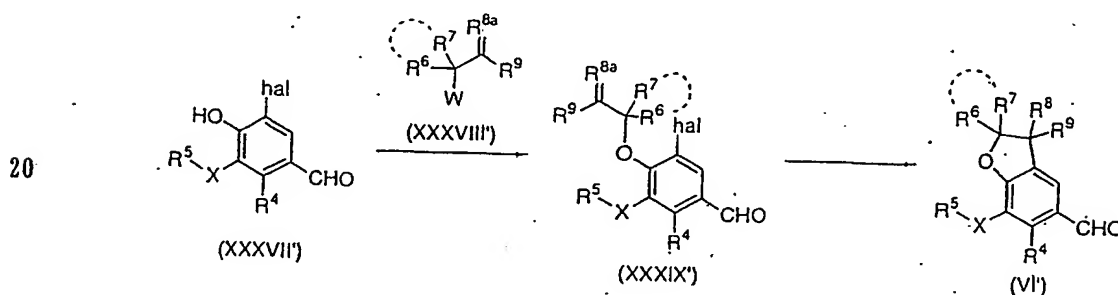
該「ジクロロメチルアルキルエーテル類」としては、例えばジクロロメチルメチルエーテルやジクロロメチルブチルエーテル等が挙げられる。ジクロロメチルアルキルエーテル類は、化合物 (XXXVI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モル用いる。

該「酸触媒」としては、例えば塩化チタン (IV)、塩化アルミニウムあるいは塩化スズ (IV) 等が挙げられる。酸触媒は通常化合物 (XXXVI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モル用いる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 30 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 100°C 、好ましくは約 0 ないし約 80°C である。

反応式 6



化合物 (XXXIX') は、化合物 (II') と化合物 (III') から化合物 (IV') を製造するときと同様にして、化合物 (XXXVII') [式中、hal はハロゲンを示す] と化合物 (XXXVIII') [式中、 R^{8a} は R^8 から水素原子を一つ除いた二価基を、W は上記と同意義を示す] から製造される。

化合物 (VI') は化合物 (XXXIX') を触媒の存在下、あるいはラジカル開始剤の存在下、閉環することにより製造することができる。

触媒を用いる閉環反応の場合、該「触媒」としては、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)などのパラジウム類などが挙げられる。触媒の使用量は化合物 (XXXIX') 1モルに対し約0.01ないし約0.5モル、好ましくは約0.01ないし約0.2モルである。

- 5 本反応は添加剤を用いるのが好ましい。該「添加剤」として、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラメチルアンモニウム、塩化テトラエチルアンモニウムクロリドなどの4級アンモニウム塩、塩化リチウムなどのハロゲン化金属、トリフェニルホスフィンなどが挙げられる。添加剤の使用量は化合物 (XXXIX') 1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。
- 10 ある。

本反応は所望により塩基を用いるのが好ましい。該「塩基」としては、無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アルコキシド類などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (XXXIX') 1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

- 15 さらに、本反応はギ酸ナトリウムなどのギ酸塩を添加するのが好ましい。ギ酸塩の使用量は化合物 (XXXIX') 1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

- 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ケトン類などの溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。
- 20

反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約0ないし約150℃、好ましくは約0ないし約120℃である。

- 25 ラジカル開始剤を用いる閉環反応の場合、該「ラジカル開始剤」としては例えば過酸化ベンゾイル、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)等が挙げられる。ラジカル開始剤の使用量は、化合物 (XXXIX') 1モルに対し約0.01ないし約1モル、好ましくは約0.01ないし0.1モルである。

本反応ではラジカル源等が用いられる。該「ラジカル源等」として、例えば、

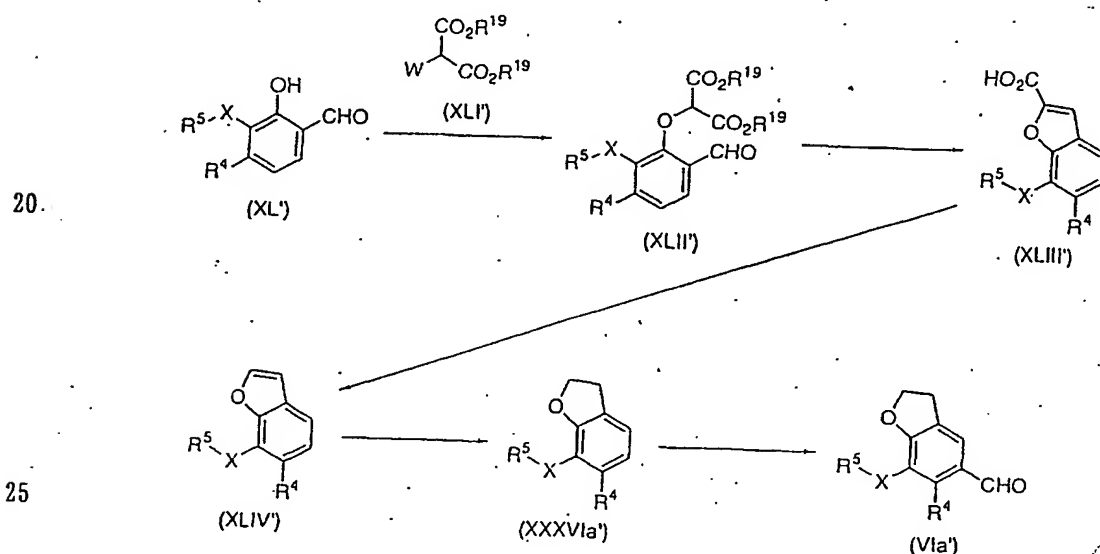
次亜リン酸、トリス（トリメチルシリル）シラン、水素化トリブチルすずなどが挙げられる。ラジカル源等の使用量は化合物（XXXIX'）1モルに対し約1ないし約100モル、好ましくは約1ないし約50モルである。

本反応は所望により塩基を用いるのが好ましい。該「塩基」としては、無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アルコキシド類などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物（XXXIX'）1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ケトン類などの溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約0ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。

15 反応式7



化合物（XLII'）は、化合物（II'）と化合物（III'）から化合物（IV'）を製造するときと同様にして、化合物（XL'）と化合物（XLI'）。〔式中、R¹⁹およびW

は上記と同意義を示す) から製造される。

化合物 (XLIII') は、化合物 (XLII') を塩基の存在下、閉環することにより製造できる。該「塩基」としては、無機塩類などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (XLII') 1 モルに対し約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5
5 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、水などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 30 分ないし約 24
10 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 120℃である。

化合物 (XLIV') は、化合物 (XLIII') を銅の存在下脱炭酸を行うことにより製造される。

銅の使用量は化合物 (XLIII') 1 モルに対して約 0.1 ないし約 5 モル、好ま
15 しくは約 0.5 モルないし約 3 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばテトラヒドロナフタレンなどの炭化水素類、ジフェニルエーテルなどのエーテル類、キノリンなどの芳香族アミン類、N, N-ジエチルアニリンなどの第 3 級アミン類などの溶媒または
20 これらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 24 時間、好ましくは約 15 分ないし約 12 時間である。反応温度は通常約 100 ないし約 300℃、好ましくは約 100 ないし約 250℃である。

化合物 (XXXVIa') は、化合物 (XLIV') を水素添加することにより製造される。
25 本反応では水素添加触媒として例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。触媒の使用量は化合物 (XLIV') に対して約 5 ないし約 1000 重量%、好ましくは約 10 ないし約 300 重量%である。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と

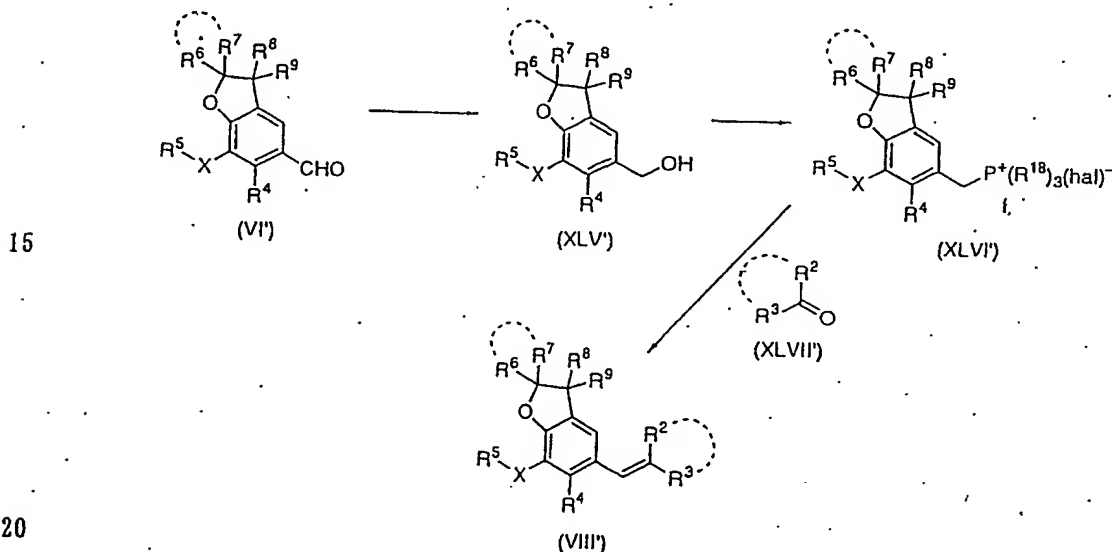
して反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は用いる触媒の活性および量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-20ないし約120℃、好ましくは約0ないし約80℃である。水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

化合物(VIa')は、化合物(XXXVI')から化合物(VI')を製造するときと同様に、化合物(XXXVIa')から製造される。

反応式8

10



20

化合物(XLV')は、化合物(I')から化合物(XXX')を製造するときと同様に、化合物(VI')から製造される。

25 化合物(XLVI')〔式中、R¹⁸およびhalは上記と同意義を示す〕は化合物(XLV')をハロゲン化し、次いで対応するホスフィン類を反応させることにより製造される。

ハロゲン化に使用されるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリル等のハロゲ

ン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リン等のハロゲン化リン類、オキサリルクロリド等のオキサリルハライド類、ホスゲン等が挙げられる。化合物 (XLV') 1 モルに対してハロゲン化剤を約 0.1 ないし約 30 モル、好ましくは約 0.2 ないし約 10 モル用いる。

- 5 本反応は所望により塩基の存在下行われる。該「塩基」としては、第 3 級アミン類などが挙げられる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、エーテル類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

10

反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。反応温度は通常約 -10 ないし約 200℃、好ましくは約 -10 ないし約 120℃である。

- 続く、ホスフィン類との反応に使用されるホスフィン類としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。ホスフィン類は化合物 (XLV') 1 モルに対して約 1 ないし約 3 モル、好ましくは約 1 ないし約 1.5 モル用いる。
- 15

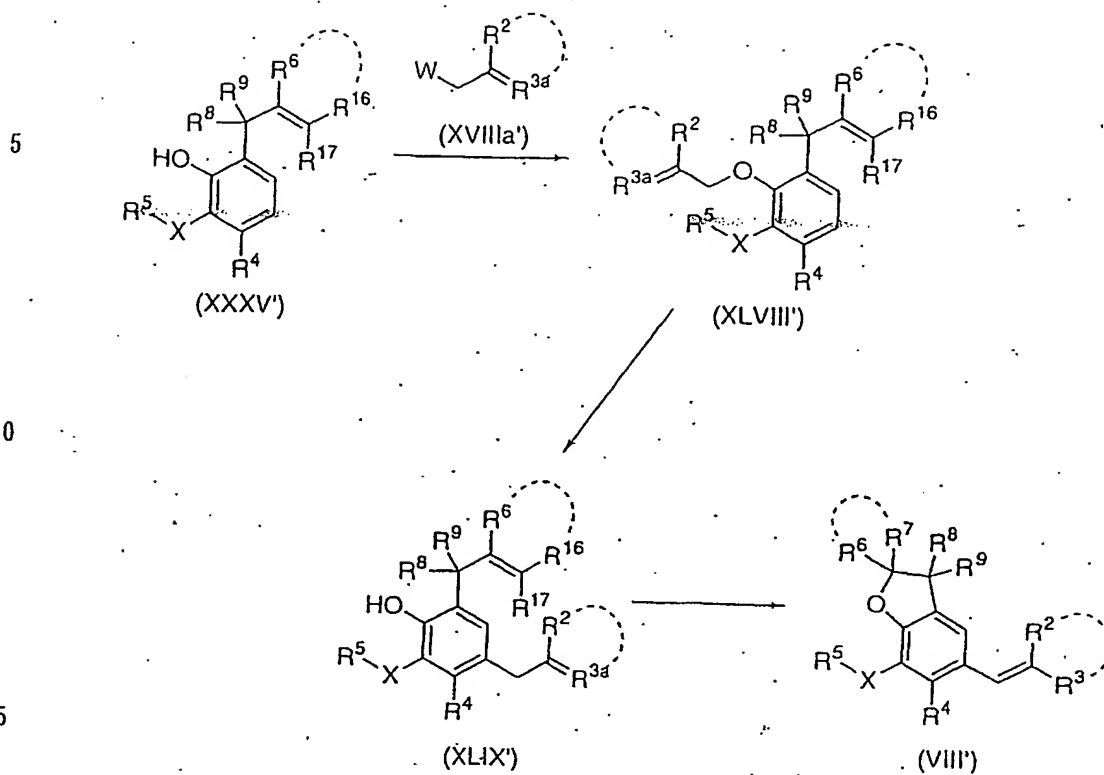
本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

20

反応温度は約 -20 ないし約 200℃、好ましくは約 0 ないし約 150℃である。反応時間は通常約 5 分ないし約 48 時間、好ましくは約 10 分ないし約 24 時間である。

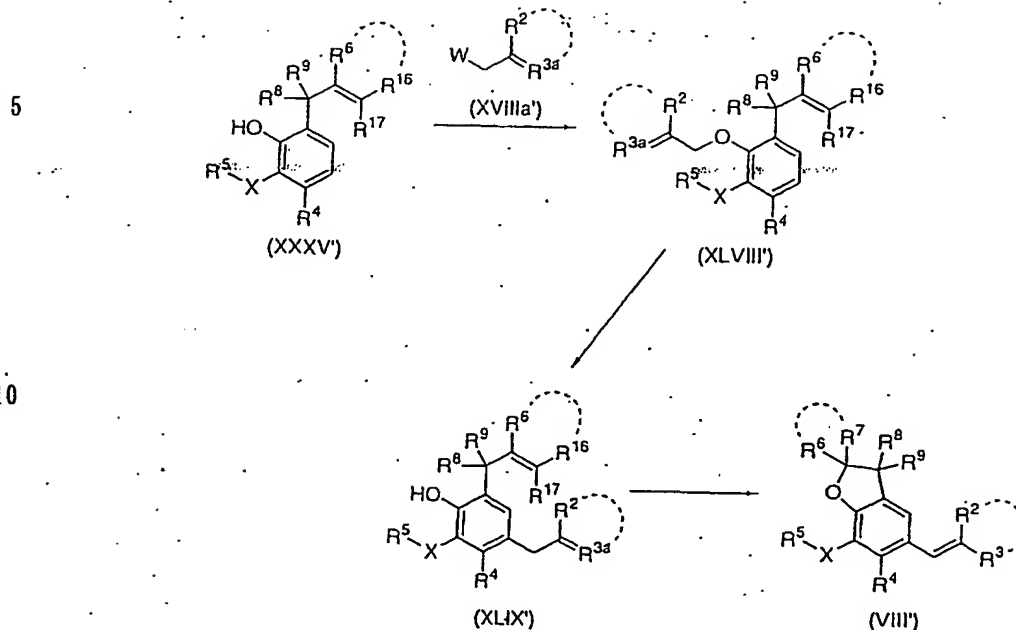
- 25 化合物 (VIII') は、化合物 (VI') と化合物 (VII') から化合物 (VIII') を製造するときと同様にして、化合物 (XLVI') と化合物 (XLVII') から製造される。化合物 (VIII') は反応式 9 に示した工程によっても製造される。

反応式 9



化合物 (XXXV') から化合物 (VIII') までの工程 (式中、 R^{3a} および W は上記
 20 同意義を示す) は、反応式 1 の化合物 (II') から化合物 (VI') を製造する方
 法に準じて行われる。

反応式 10



化合物 (VIC') [式中、halはハロゲンを示す] は、化合物 (XIII') から化合物 (XIV') を製造するときと同様にして、化合物 (Vib') から製造される。

化合物 (VIIIa') は、化合物 (VI') と化合物 (VII') から化合物 (VIII') を製造するときと同様にして、化合物 (VIC') と化合物 (VII') [式中、 R^{18} および hal は上記と同意義を示す] から製造される。

20

化合物 (VIIIa') は、化合物 (VI') と化合物 (VIIa') から化合物 (VIII') を製造するときと同様にして、化合物 (VIC') と化合物 (VIIa') [式中、 R^{19} は上記と同意義を示す] から製造される。

25 化合物 (VIII') [式中、Xは硫黄原子を示す] は化合物 (VIIIa') とジスルフィド化合物 (L') とを塩基の存在下反応させることによって製造される。化合物 (L') の使用量は化合物 (VIIIa') 1モルに対し約1ないし約30モル、好ましくは約1ないし約1.5モルである。

該「塩基」としては、例えばアルキル金属類、アリール金属類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (VIIIa') 1 モルに対し約 1 ないし約 1.5 モル、好ましくは約 1 ないし約 1.0 モルである。

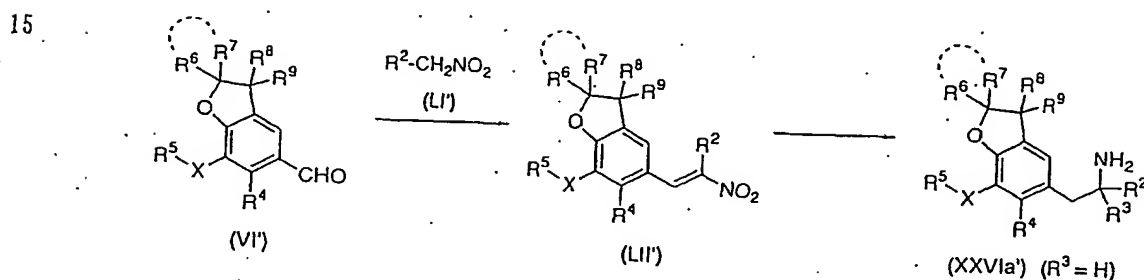
本反応は所望により添加剤が用いられる。

該「添加剤」としては、N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミンなどが挙げられる。添加剤の使用量は化合物 (VIIIa') 1 モルに対し約 1 ないし約 1.5 モル、好ましくは約 1 ないし約 1.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常 30 分ないし 48 時間、好ましくは 1 時間ないし 24 時間である。反応温度は通常約 -100 ないし約 100℃、好ましくは約 -80 ないし約 60℃である。

反応式 11



化合物 (LII') は、化合物 (VI') と化合物 (LI') とを所望により塩基の存在下で反応させることにより製造される。

化合物 (LI') の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。なお、化合物 (LI') を溶媒として用いることもでき、その場合の使用量は、化合物 (VI') 1 グラムに対し約 0.5 ないし約 20 ミリリットル、好ましくは約 1 ないし約 10 ミリリットルである。

該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第 1 級アミン類 (n-ブチルアミン等)、第 3 級アミン類、金属水素化物類、金属ア

ミド類、金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(VI') 1モルに対し約0.1ないし約10モル、好ましくは約0.5ないし約5モルである。

5 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、水等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

10 反応時間は通常約30分ないし約12時間、好ましくは約1時間ないし約6時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。

化合物(XXVIa')は、化合物(LII')を還元することによって製造される。還元中使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、亜鉛、アルミニウム、すず、鉄等の金属類等が挙げられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物(LII') 1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モル、金属類の場合約1ないし約20当量、好ましくは約1ないし約5当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。ルイス酸の使用量は化合物(LII') 1モルに対して約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

25 また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。触媒の使用量は化合物(LII')に対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。この場合、ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としてはギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物(LII') 1モルに対してそれぞれ約1ないし約1

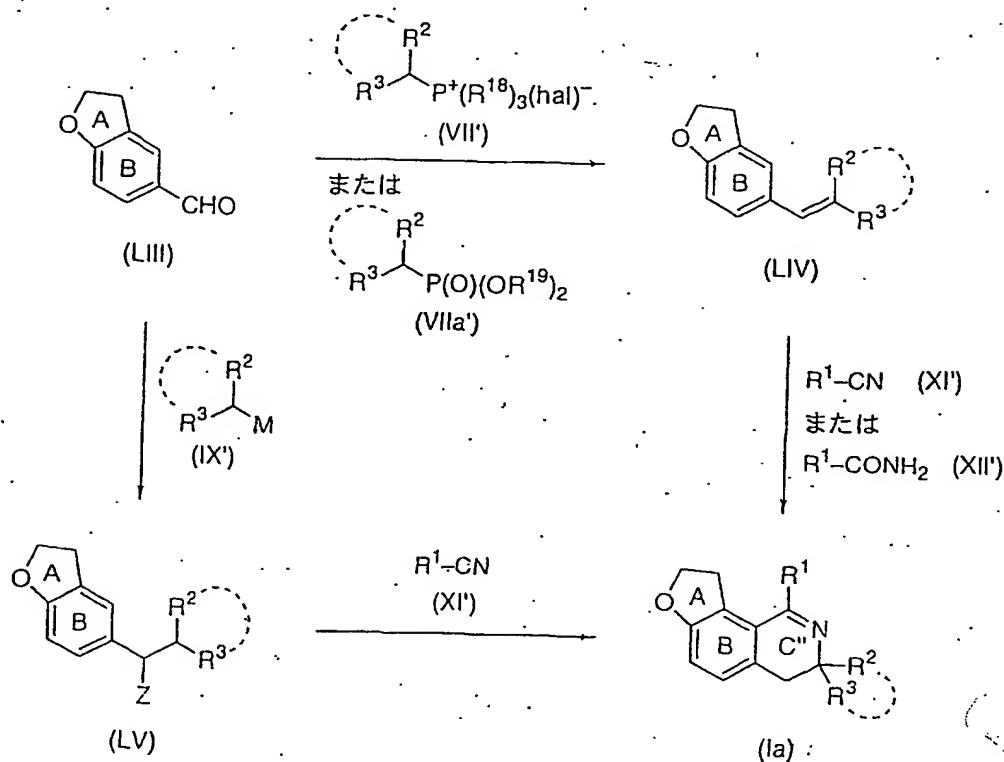
0 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

- 5 反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約 1 時間ないし約 100 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 50 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 120°C 、好ましくは約 0 ないし約 80°C である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約 1 ないし約 100 気圧である。

- 10 化合物 (Ia) [式中、C' 環は R^1 、 R^2 および R^3 以外に置換基を有していてもよい] は反応式 12 に示した工程によって製造される。

反応式 12



化合物 (LIV) は、化合物 (VI') と化合物 (VII') から化合物 (VIII') を製造するときと同様にして、化合物 (LIII) と化合物 (VII') [式中、 R^{18} および hal は上記と同意義を示す] から製造される。

- 5 化合物 (LIV) は、化合物 (VI') と化合物 (VIIa') から化合物 (VIII') を製造するときと同様にして、化合物 (LIII) と化合物 (VIIa') [式中、 R^{19} は上記と同意義を示す] から製造される。

化合物 (LV) [式中、Z は上記と同意義を示す] は、化合物 (VI') と化合物 (IX') から化合物 (X') を製造するときと同様にして、化合物 (LIII) と化合物 (IX') [式中、M は上記と同意義を示す] から製造される。

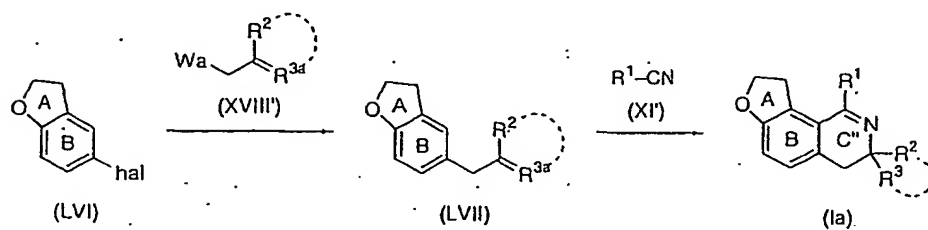
- 10 化合物 (Ia) は、化合物 (VIII') と化合物 (XI') から化合物 (I') を製造するときと同様にして、化合物 (LIV) と化合物 (XI') から製造される。

化合物 (Ia) は、化合物 (VIII') と化合物 (XII') から化合物 (I') を製造するときと同様にして、化合物 (LIV) と化合物 (XII') から製造される。

- 15 化合物 (Ia) は、化合物 (X') と化合物 (XI') から化合物 (I') を製造するときと同様にして、化合物 (LV) と化合物 (XI') から製造される。

化合物 (Ia) [式中、C' 環は上記と同意義を示す] は反応式 13 に示した工程によっても製造される。

反応式 13

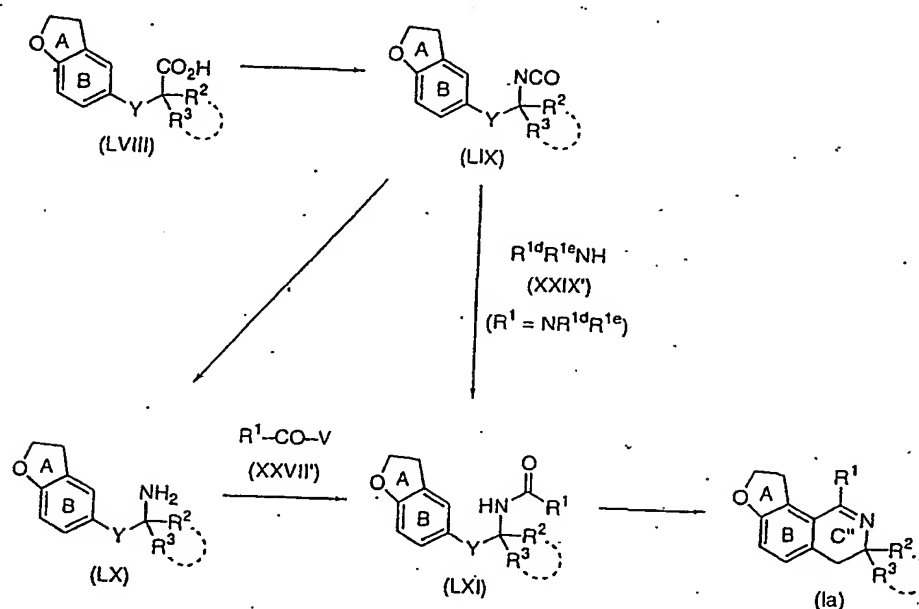


化合物 (LVII) は、化合物 (XVII') と化合物 (XVIII') から化合物 (XIX') を製造するときと同様にして、化合物 (LVI) [式中、hal はハロゲンを示す] と化合物 (XVIII') [式中、 R^{3a} および W^a は上記と同意義を示す] から製造される。

化合物 (Ia) は、化合物 (XIX') と化合物 (XI') から化合物 (I') を製造するときと同様にして、化合物 (LVII) と化合物 (XI') から製造される。

化合物 (Ia) [式中、 C'' 環は上記と同意義を示す] は反応式 1.4 に示した工程によっても製造される。

反応式 1.4



化合物 (LIX) [式中、Y は 1 または 2 個の置換基を有していてもよいメチレン基を示す] は、化合物 (XXIV') から化合物 (XXV') を製造するときと同様にして、化合物 (LVIII) から製造される。

5 該「置換基を有していてもよいメチレン基」の「置換基」としては、例えば C₁₋₆ アルキル基などが挙げられる。

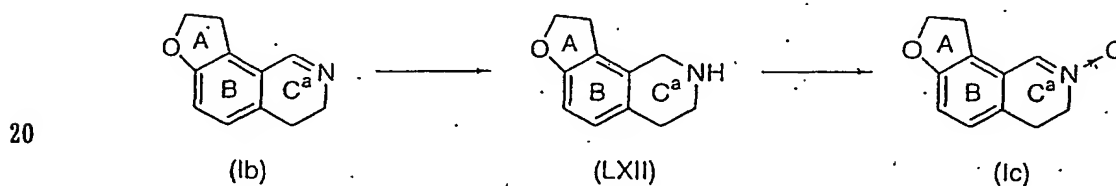
化合物 (LX) は、化合物 (XXV') から化合物 (XXVI') を製造するときと同様にして、化合物 (LIX) から製造される。

10 化合物 (LXI) は、化合物 (XXVI') と化合物 (XXVII') から化合物 (XXVIII') を製造するときと同様にして、化合物 (LX) と化合物 (XXVII') [式中、V は上記と同意義を示す] から製造される。

化合物 (LXI) は、化合物 (XXV') と化合物 (XXIX') から化合物 (XXVIII') を製造するときと同様にして、化合物 (LIX) と化合物 (XXIX') [式中、R^{1d} および R^{1e} は上記と同意義を示す] から製造される。

15 化合物 (Ic) [式中、C^a 環は窒素原子を除く位置に置換基を有していてもよい] は反応式 15 に示した工程によっても製造される。

反応式 15

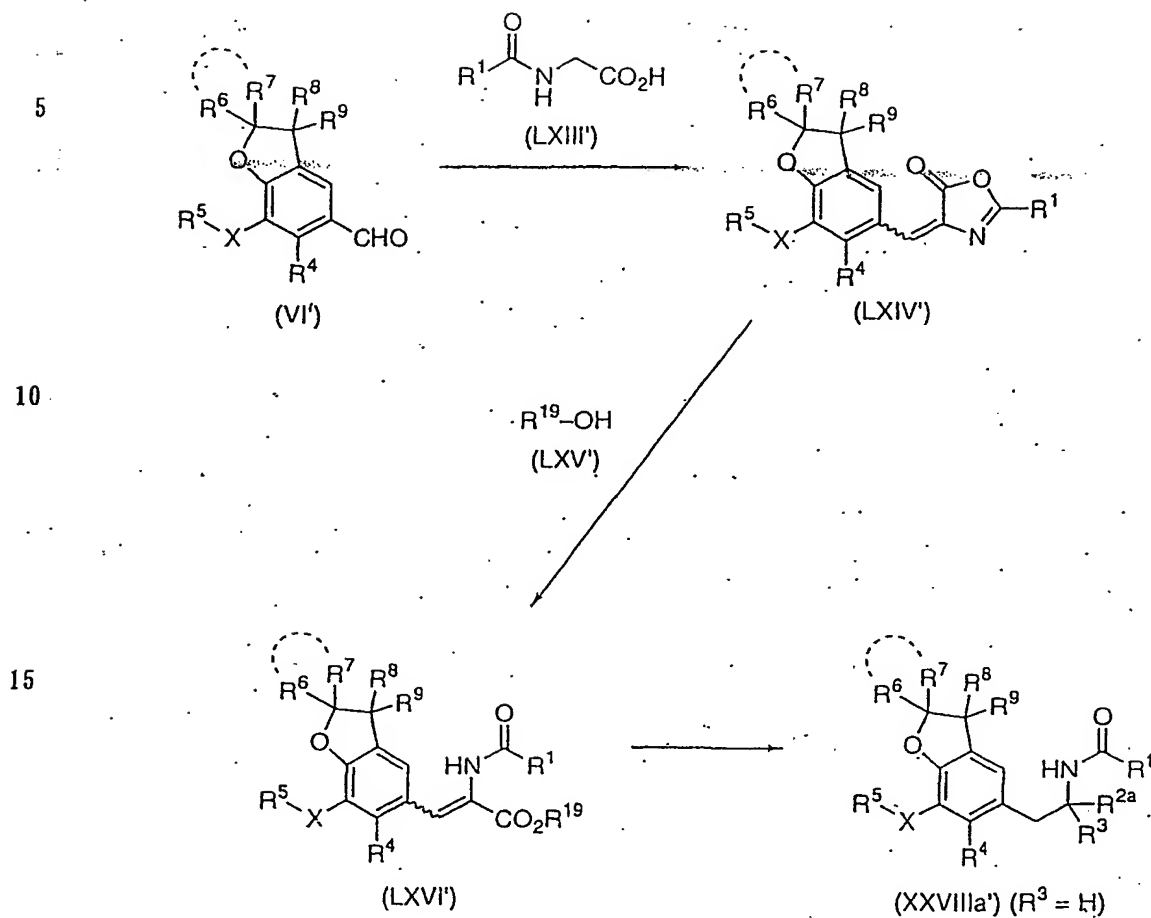


化合物 (LXII) は、化合物 (I') から化合物 (XXX') を製造するときと同様にして、化合物 (Ib) [式中、C^a 環は上記と同意義を示す] から製造される。

25 化合物 (Ic) は、化合物 (XXX') から化合物 (I') を製造するときと同様にして、化合物 (LXII) から製造される。

化合物 (Ia) は、化合物 (XXVIII') から化合物 (I') を製造するときと同様にして、化合物 (LXI) から製造される。

反応式 16



化合物 (LXIV') は化合物 (VI') と化合物 (LXIII') とを酸無水物および塩基の存在下で反応させることにより製造される。

化合物 (LXIII') の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、
25 好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

該「酸無水物」としては、例えば無水酢酸等が挙げられる。酸無水物の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 20 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第 3

級アミン類、フッ化カリウム／アルミナ等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

5 本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合物等が好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 15 分ないし約 6 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 120℃である。

10 化合物 (LXVI') は化合物 (LXIV') と化合物 (LXV') [式中、 R^{19} は上記と同意義を示す] とを塩基の存在下で反応させることにより製造される。

化合物 (LXV') の使用量は、化合物 (LXIV') 1 モルに対し約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。なお、化合物 (LXV') を溶媒として用いることもでき、その場合の使用量は、化合物 (LXIV') 1 グラムに対し約 0.5 ないし約 50 ミリリットル、好ましくは約 1 ないし約 20 ミリリットルである。

該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (LXIV') 1 モルに対し約 0.01 ないし約 1 モル、好ましくは約 0.01 ないし約 0.1 モルである。

20 本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類またはこれらの混合物等が好ましい。

25 反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 15 分ないし約 6 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。

化合物 (XXVIIIa') [式中、 R^{2a} は置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基で、 R^2 と同様のものが挙げられる] は、化合物 (LXVI') を還元することにより製造される。

還元を使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソ

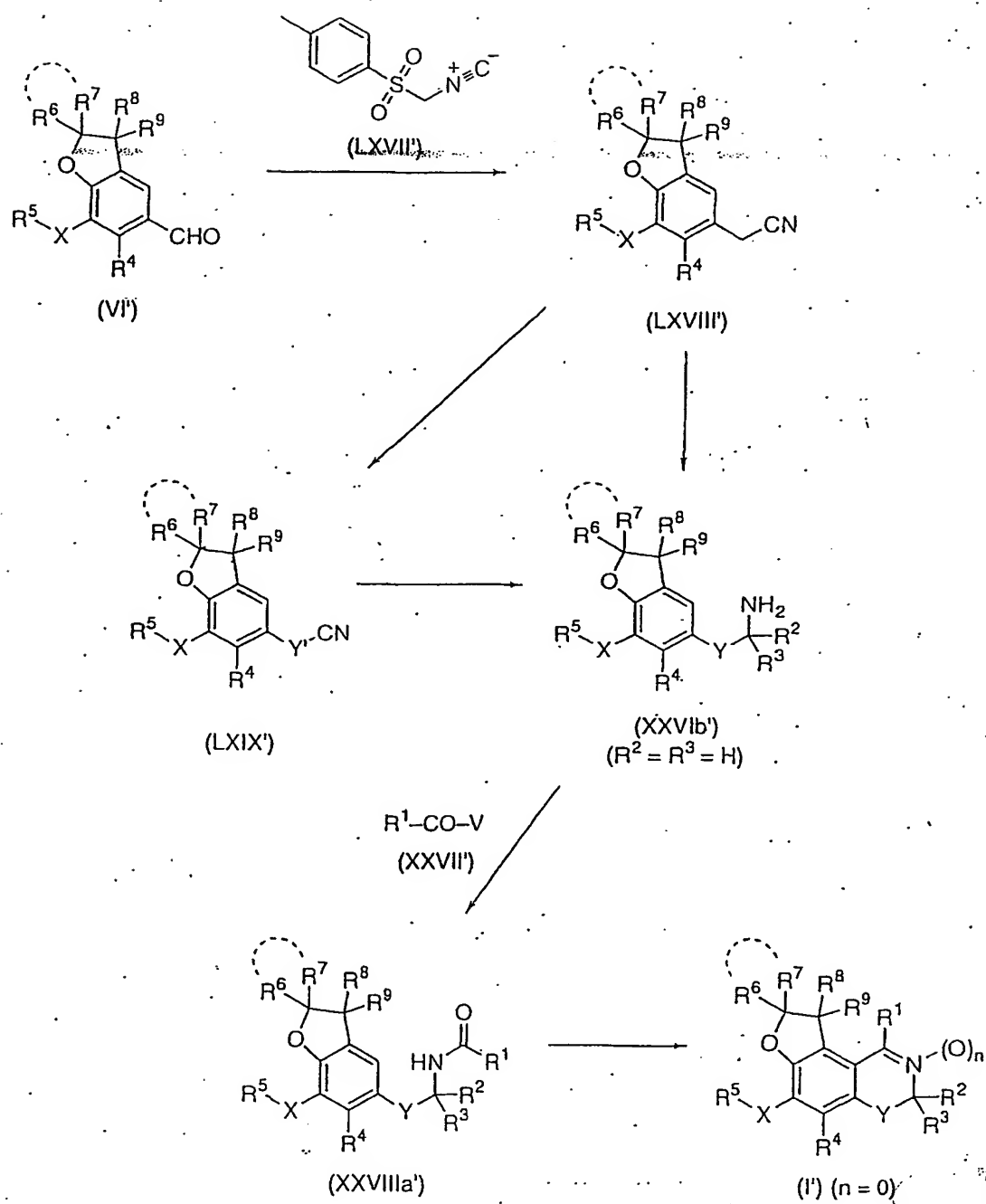
ブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、亜鉛、アルミニウム、すず、鉄等の金属類等が挙げられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物(LXVI') 1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モル、金属類の場合約1ないし約20当量、好ましくは約1ないし約5当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。ルイス酸の使用量は化合物(LXVI') 1モルに対して約1
5
10
ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。触媒の使用量は化合物(LXVI') に対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。この場合、ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としてはギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物(LXVI') 1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。
15

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。
20

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-20ないし約120℃、好ましくは約0ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。
25

反応式 17



化合物 (LXVIII') は化合物 (VI') と化合物 (LXVII') とを塩基の存在下で反応させ、続いてアルコール類と反応させることにより製造される。

化合物 (LXVII') の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

- 5 該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、金属水素化物類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (VI') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

- 10 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類またはこれらの混合物等が好ましい。

- 15 反応時間は通常約 10 分ないし約 6 時間、好ましくは約 15 分ないし約 3 時間である。反応温度は通常約 -100 ないし約 50℃、好ましくは約 -80 ないし約 50℃である。

続いて用いられるアルコール類の使用量は化合物 (VI') 1 グラムに対し約 1 ないし約 30 ミリリットル、好ましくは約 2 ないし約 20 ミリリットルである。

- 20 反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 15 分ないし約 6 時間である。反応温度は通常約 -100 ないし約 150℃、好ましくは約 -80 ないし約 100℃である。

化合物 (LXIX') [式中、Y' は 1 または 2 個の置換基を有しているメチレン基を示す] は化合物 (LXVIII') を塩基の存在下でアルキル化させることにより製造される。

- 25 該「置換基を有しているメチレン基」の「置換基」としては、例えば C₁₋₆ アルキル基などが挙げられる。

該「塩基」としては、例えば無機塩基類、塩基性塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、金属水素化物類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (LXVIII') 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

アルキル化剤としては脱離基を有する炭化水素が挙げられる。

該「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-5} アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」としては、例えば C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル等）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げられ、具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、*m*-ニトロフェニルスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

該「炭化水素」としては、例えば C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。

本反応で用いられるアルキル化剤の使用量は化合物(LXVIII') 1モルに対し約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約12時間、好ましくは約1時間ないし約6時間である。反応温度は通常約-50ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

化合物(XXVIb')〔式中、Yは1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基を示す〕は、化合物(LXIX')のニトリルを加水分解して酸アミドとし、続いて還元することにより製造される。

該「置換基を有していてもよいメチレン基」の「置換基」としては、例えば C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。

該「加水分解」反応としては、過酸化水素の存在下塩基を用いることにより行われる。過酸化水素の使用量は、化合物(LXIX') 1モルに対し約1ないし約5モ

ル、好ましくは約1ないし約3モルである。

該「塩基」としては無機塩基類、塩基性塩類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(LXIX') 1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

- 5 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

- 10 反応時間は通常約30分ないし約36時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約100℃、好ましくは約0ないし約80℃である。

他の加水分解反応の条件としては、第4版実験化学講座22(日本化学会編)、151~153頁記載の方法およびそれに準じる方法などが用いられる。

- 15 続く還元反応は、還元剤として、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、亜鉛、アルミニウム、すず、鉄等の金属類等を用いることによって行われる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物(LXIX') 1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モル、金属類の場合約1ないし約20当量、好ましくは約1ないし約5当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。ルイス酸の使用量は化合物(LXIX') 1モルに対して約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

- 25 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-

20ないし約120℃、好ましくは約0ないし約80℃である。

化合物 (XXVIb') は、化合物 (LXIX') を直接還元することによっても製造される。

還元を使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソ
5 ブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化
ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、亜鉛、アルミニウム、~~すず~~、鉄等の金
属類等が挙げられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合
物類の場合、化合物 (LXIX') 1 モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好
ましくは約1ないし約5モル、金属類の場合約1ないし約20当量、好ましくは
10 約1ないし約5当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。
該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化
チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化
ホウ素等が用いられる。ルイス酸の使用量は化合物 (LXIX') 1 モルに対して約1
ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

15 また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、
酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。触媒
の使用量は化合物 (LXIX') に対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約
10ないし約300重量%である。本反応では所望によりアンモニアなどのアミ
ン類を添加してもよい。アミン類の使用量は化合物 (LXIX') 1 モルに対してそれ
20 ぞれ約1ないし約50モル、好ましくは約1ないし約20モルである。また、ガ
ス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としては
ギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウ
ム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物 (LXIX') 1 モルに
対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

25 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と
して反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、
炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異な
るが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間

である。反応温度は通常約 -20 ないし約 120°C 、好ましくは約 0 ないし約 80°C である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約 1 ないし約 100 気圧である。

化合物 (XXVib') は、化合物 (LXIX') から化合物 (XXVib') を製造するときと同様に、化合物 (LXVIII') から製造される。

化合物 (XXVIIIa') は、化合物 (XXVI') と化合物 (XXVII') から化合物 (XXVIII') を製造するときと同様に、化合物 (XXVib') と化合物 (XXVII') から製造される。

化合物 (I') は、化合物 (XXVIII') から化合物 (I') を製造するときと同様に、化合物 (XXVIIIa') から製造される。

上記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル等)、ベンゾイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個程度である。

カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、

C_{6-10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシの保護基としては、例えばホルミル、またはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジル等）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-11} アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジロキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジル等）、 C_{6-10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)等で処理する方法または還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

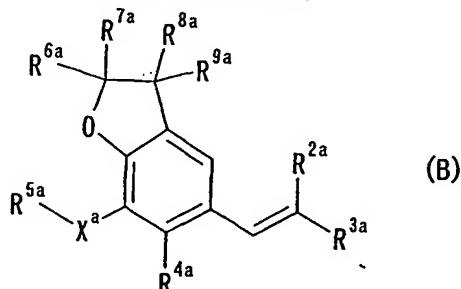
- 化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)が、コンフィ
 ギュレーションアル イソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォー
 マー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれ
 ぞれを単離することができる。また、化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、
 5 (I-1)または(I'-1)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS
 体およびR体に分離することができる。

化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)に立体異性体
 が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本
 発明に含まれる。

- 10 また、化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)は、水
 和物または非水和物であってもよい。

化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)は同位元素(例
 えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S)等で標識されていてもよい。

- 15 なお、本発明の化合物(A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)または(I'-1)
 の製造に用いられる式



[式中、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基
 またはアシル基を示し、

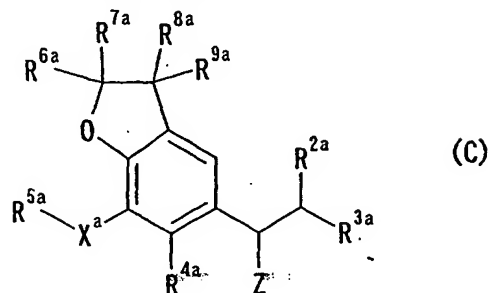
- 20 R^{4a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換
 基を有していてもよい水酸基を、

R^{5a} は置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していて
 もよい複素環基またはハロゲン原子を、

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していて
 もよい炭化水素基を、

- 25 X^a は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有し

ていてもよい窒素原子を示す。〕、または式



〔式中、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基またはアシル基を示し、

- 5 R^{4a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、

R^{5a} は置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を、

- 10 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

X^a は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を、

Z は置換基を有していてもよい水酸基またはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物またはその塩は新規化合物である。

- 15 R^{2a} および R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基などの鎖状炭化水素または脂肪族環状炭化水素基が用いられ、なかでも炭素数1ないし16個の鎖状（直鎖状あるいは分枝状）または脂肪族環状炭化水素基などが好ましい。具体的には、以下のものが用いられる。

- 20 (1) 鎖状炭化水素基：

アルキル基〔好ましくは、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など）〕、

- (2) 脂肪族環状炭化水素基：

- 25 シクロアルキル基〔好ましくは、低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロ

ロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基)であり、ベンゼン環と縮合していてもよい]、

- これら「脂肪族炭化水素基」の置換基としては、例えば、(1) ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3) ニトロ基、(4) ハロゲン化されてい
- 5 もよい C_{1-6} アルキル基、(5) C_{3-6} シクロアルキル基、(6) C_{6-14} アリール基、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(9) ヒドロキシ基、(10) アミノ基、(11) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(12) モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(13) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(14) ジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(15) ホル
- 10 ミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素
- 15 環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選
- 25 ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフ

イノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィ
 ニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから
 選ばれるアシル基、(16) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、
 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6}
 5 アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれ
 るアシルアミノ基、(17) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール
 -カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキ
 ル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} ア
 リール-カルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキ
 10 シ基、(18) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1
 ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし14員複素環基、(19) ホスホノ基、
 (20) C_{6-14} アリールオキシ基、(21) ジ- C_{1-6} アルコキシ-ホスホリル基、
 (22) C_{6-14} アリールチオ基、(23) ヒドラジノ基、(24) イミノ基、(25) オキ
 ソ基、(26) ウレイド基、(27) C_{1-6} アルキル-ウレイド基、(28) ジ- C_{1-6}
 15 アルキル-ウレイド基、(29) オキソドおよび(30) 前記(1)～(29)の基から
 選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからなる群(以下、置換基B群と
 略記する)から選ばれる基が用いられる。これら置換基の具体例としては、前記
 の置換基A群で例示したものと同様のものが挙げられる。

R^{2a} および R^{3a} で示される「アシル基」としては、 R^2 および R^3 で示される「ア
 20 シル基」と同様のものが用いられる。

R^{4a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル基」およ
 び「置換基を有していてもよい水酸基」としては、 R^4 で示される「置換基を有
 していてもよい炭化水素基」、「アシル基」および「置換基を有していてもよい
 水酸基」と同様のものが用いられる。

R^{5a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「置
 換基を有していてもよい複素環基」および「ハロゲン原子」としては、 R^5 で示
 される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「置換基を有
 していてもよい複素環基」および「ハロゲン原子」と同様のものが用いられる。

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水

素基」としては、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^a で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

- X^a で示される「酸化されていてもよい硫黄原子」および「置換基を有していてもよい窒素原子」としては、 X で示される「酸化されていてもよい硫黄原子」および「置換基を有していてもよい窒素原子」と同様のものが用いられる。

Z で示される「置換基を有していてもよい水酸基」としては、式 $-OZ^a$ (Z^a は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示す) で表される基などが用いられる。

- Z^a で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「アシル基」としては、 R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「アシル基」と同様のものが用いられる。

Z で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が用いられる。

化合物 (B) または (C) としては、次の化合物などが好ましい。

- (1) R^{2a} および R^{3a} がそれぞれ (i) ①ハロゲン原子、② C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルおよび C_{7-16} アラルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい水酸基、③1または2個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルおよび C_{6-14} アリール-カルボニルから選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、④炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基、⑤ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいチオ基、⑥ C_{1-6} アルキルスルフィニル基または⑦ C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または (2) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示し、 R^{4a} が (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は、
- (1) ハロゲン原子、(2) C_{1-6} アルコキシ基、(3) ヒドロキシ基、(4) アミノ基、(5) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(6) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(7) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(8) C_{6-14} アリールチオ、(9) ウレイド、(10) カルボキ

シ、(11) カルバモイル、(12) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(13) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(14) ホルミルアミノおよび(15) C_{1-6} アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい] または (iii) ホルミル基を;

- 5 X^a が結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、 $-NH-$ または $-N(\text{メチル})-$ を示し、

R^{5a} が

X^a が結合手の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii) ハロゲン原子を示し、

- X^a が酸素原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は (1) 10 ハロゲン原子、(2) ヒドロキシ基、(3) アミノ基、(4) カルボキシ、(5) カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(7) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(8) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(9) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選
- 15 ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、(ii) C_{3-6} シクロアルキル基、(iii) C_{7-16} アラルキル基、(iv) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(v) C_{6-14} アリールカルボニル基、(vi) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(vii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(viii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基または(ix) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原
- 20 子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基 [この複素環基は C_{6-14} アリールを有していてもよい] を示し、

X^a が酸化されていてもよい硫黄原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を、

- 25 X^a が $-NH-$ または $-N(\text{メチル})-$ の時、(i) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい]、(ii) ホルミル、(iii) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(v) カルバモイル基、(vi) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基または(vii) C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、

Zが(i) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよい水酸基または(ii) ハロゲン原子を示す化合物(B)または(C)。

5 (2) 参考例5、6、26、27、30、57、60、63、95、137で製造される化合物(B)。

(3) 参考例7、8、115で製造される化合物(C)。

化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を受けて化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)に変化する化合物をいう。化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)のプロドラッグとしては、化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジノメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)、(P)、(I-1)または(P-1)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、

メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) から製造することができる。

また、化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163~198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (I)、(I')、(I-1) または (I'-1) に変化するものであってもよい。

化合物 (A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)、(I'-1)、(B) または (C) の塩としては、例えば薬理学的に許容される塩等が用いられる。例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、またはアルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

中でも薬学的に許容可能な塩が好ましく、その例としては、化合物 (I) または (I') 内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、例えば酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トル

エンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられ、酸性官能基を有する場合には、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

本発明の化合物 (A)、(I)、(I')、(A-1)、(I-1)、(I'-1) またはその塩 (化合物 (I)、(I-1)、(I')、(I'-1) のプロドラッグを含む) (以下、本発明の化合物と略記する) は、優れたホスホジエステラーゼ (PDE) IV 阻害作用を有しており、かつ毒性が低く、安全であるので、哺乳動物 (例えば、ヒト、マウス、イヌ、ラット、ウシなど) における炎症に起因する疾患、例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病、移植片対宿主疾患、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗しょう症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、肥満、心不全、アトピー性皮膚炎などの予防・治療剤、ホスホジエステラーゼ (PDE) IV 阻害剤として用いることができる。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

剤形の実例としては、例えば、錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤 (マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏、点眼剤、エアゾール剤、眼軟膏剤、硬膏剤、座剤、トローチ剤、パップ剤、リニメント剤などが用いられる。これらの製剤は常法 (例えば、日本薬局方記載の方法など) に従って調製される。

本発明の製剤において、本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは 0.5 ないし 20 重量%程度である。

具体的には、錠剤の製造法は、医薬品をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤などを加え、圧縮成型するかまたは、医薬品をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、またはあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混合した後、圧縮成型

しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤などを加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。

5 注射剤の製造法は、医薬品の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液など、非水性溶剤の場合は通常植物油などに溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、または医薬品の一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えば、デンプン、マンニット、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの製剤分野において常用されて
10 いる物質が用いられる。注射用担体としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤などが用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。

これらの製剤の投与量は、年令、体重、症状、投与経路、投与回数などにより異なるが、例えば、成人の喘息患者に対して、1日当たり有効成分（本発明
15 の化合物）に換算して通常0.01ないし100mg/kg、好ましくは0.01ないし50mg/kg、より好ましくは0.05ないし10mg/kgを1日1または2回に分割して経口投与するのがよい。

本発明の化合物は単剤として使用しても優れたホスホジエステラーゼ（PDE）IV阻害作用を示すが、さらに本発明の化合物以外の他の医薬成分（以下、
20 併用薬物と略記する）と併用（多剤併用）することもできる。

このような併用薬物としては、例えば抗喘息剤（例えば、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、テオフィリン、プロカテロール、
25 ケトチフェン、アゼラスチン、セラトロダストなど）、抗アレルギー剤（例えば、フェキソフェナジン、エピナスチン、エバスチンなど）、抗コリン剤（例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウムなど）、抗炎症剤（例えば、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシン、ロキソプロフェンナトリウムなど）、抗菌剤（例えば、セフィキシム、セフジニル、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、レボフロキサシンなど）、抗真菌剤（例えば、フルコナゾール、イトラコナゾールなど）、

抗糖尿病用剤（例えば、ピオグリタゾン、ナテグリニド、ボグリボース、アカルボースなど）などが挙げられる。

本発明の化合物と併用薬物との併用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、
5 同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の化合物と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態として、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。以下、これらの投与形態をまとめて、本発明の併用剤と略記する。

20 本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与
25 することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膈内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位などへの投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体とし

ては、前記した本発明の医薬組成物に使用されるものと同様のものを使用することができる。

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

- 5 例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし約50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし約20重量%程度である。

- 10 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし約50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし約20重量%程度である。

- 15 本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし約99.99重量%、好ましくは約10ないし約90重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

- 20 例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート
25 80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、

パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)又は滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。

上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド(例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など)、中級脂肪酸(例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など)、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、

水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニル重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

- 5 徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

- 10 併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

- 15 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

- 20 上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

- 25 注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は約0.5～約50 w/v %、好ましくは約3～約20 w/v %程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は約0.5～約50 w/v %、好ましくは約3～約20 w/v %が好ましい。

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコ

ルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等)、界面活性剤(ポリソルベート80、マクロゴール等)、可溶剤(グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(塩化ナトリウム、塩化カリウム等)、分散剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン)、pH調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等)、溶解剤(濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

- 10 注射剤のpHは、pH調節剤の添加により2~12好ましくは2.5~8.0に調整することができる。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は/およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃~121℃の条件で5分~30分高圧加熱滅菌するのがよい。

- 20 さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、

25 1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリ

ビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ
5 アクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ
(メタクリル酸メチル)、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミ
ノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ(メタクリル酸アンヒドリド)、グ
リシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, R
L-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (アクリ
ル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチル・アンモニウ
ムエチル共重合体)、オイドラギットNE-30D (メタクリル酸メチル・ア
10 クリル酸エチル共重合体) などのオイドラギット類(ローム・ファーマ社) などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油(例、ラブリーワックス(フロイント産業) などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、
パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

15 膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、
例えばカーボマー(carbomer) 934P、940、941、974P、980、
20 1342等、ポリカーボフィル(polycarbophil)、カルシウムポリカーボフィル(calcium polycarbophil) (前記はいずれもBFグツドリッチ社製)、
ハイピスワコー103、104、105、304 (いずれも和光純薬(株) 製)
などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

25 該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多

糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w) は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

15 I. 薬剤を含む核の調製

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし約2,000 μm 、さらに好ましくは約500ないし約1,400 μm である。

核の調製は通常の方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F 68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 $100\ \mu\text{m}$ ないし約 $1,500\ \mu\text{m}$ であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約 1 ないし約 15 % (w/w)、好ましくは約 1 ないし約 10 % (w/w)、さらに好ましくは約 2 ないし約 8 % (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

II. 核の被膜剤による被覆

- 5 前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

- 10 被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約 1 ないし約 90 % (w/w)、好ましくは約 5 ないし約 50 % (w/w)、さらに好ましくは約 5 ないし 35 % (w/w) である。

- 15 被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1 ないし 100 % の範囲で変化させることができ、好ましくは 1 ないし約 30 % である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、
20 イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜
25 剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、

パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アピセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせて使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カ

ルボキシメチルスターチ（松谷化学（株）、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 α 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30w/w%、好ましくは約0.5～約15w/w%である。

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、橋味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的

には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーティカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

〔3〕舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水ケイ酸、ケイ酸、リン酸二カルシウム、

炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガcantガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸エステルなどが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

舌下錠、パッカカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、パッカカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えて

もよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカーボフィル、カーボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、
5 所望の表面積に切断すればよい。

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発
10 明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、
15 マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ (psyllium) 種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成
20 ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩
25 類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液

- 又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

- 保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有していてもよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラール社（E. I. du Pont de Nemours and Company）のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

- 製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて約1ないし約60秒以内に、好ましくは約1ないし約30秒以内に、さらに好ましくは約1ないし約10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

- 上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～

約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、
5 好ましくは約1.0～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤
10 形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、乳癌の患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に
15 分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、
20 性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.01～500mg、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

25 本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併

- 用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。％は、収率はmol/mol％を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積％を、その他は重量％を示す。また塩基性シリカゲルは、富士シリシア化学株式会社製NH-DM1020を用いた。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
d : ダブルット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
¹H NMR : プロトン核磁気共鳴

後述の試験例1で得られた形質転換体エシェリヒア コリ (Escherichia coli) BL21/pPDE4D3は、平成12年3月8日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (NIBH) に寄託番号FERM BP-7075として、平成12年2月24日から財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄

託番号 I F O 1 6 3 8 3 として寄託されている。

なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular cloning) に記載されている方法に従った。

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

5 [配列番号：1]

試験例1において使用したプライマーの塩基配列を示す。

[配列番号：2]

試験例において使用したプライマーの塩基配列を示す。

[配列番号：3]

10 試験例1で得られた大腸菌 (*Escherichia coli*) B L 2 1 / p P D E 4 D 3 が保持する c D N A の塩基配列を示す。

[配列番号：4]

試験例1で得られた大腸菌 (*Escherichia coli*) B L 2 1 / p P D E 4 D 3 が保持する c D N A の塩基配列にコードされるアミノ酸配列を示す。

15 実施例

参考例1

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド
バニリン (25.6 g, 0.168 mol) の N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液に
3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (19.9 mL, 0.202 mol) および炭酸カリウム
20 (30.2 g, 0.219 mol) を加え、窒素雰囲気下 75 °C で 2.5 時間攪拌した。反応
混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、
減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ
ル 5:1) に供し、3-メトキシ-4-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンズアルデヒ
ド (35.4 g) を油状物として得た。

25 この 34.3 g を N,N-ジエチルアニリン (80 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、200 °C
で 5 時間攪拌した。反応混合物をジイソプロピルエーテルに溶解し、1 M 塩酸
(2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、活性炭
処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶
化させて表題化合物 (27.1 g、収率 79%) を得た。

融点 53-54 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.75 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.69-4.75 (1H, m), 4.82-4.97 (1H, m), 6.31 (1H, s), 7.31 (2H, s), 9.81 (1H, s)。

参考例 2

- 5 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド
3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (25.6 g, 0.154 mol) の N,N -ジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液に 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (16.7 mL, 0.169 mol) および炭酸カリウム (24.5 g, 0.177 mol) を加え、窒素雰囲気下 80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。
- 10 合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮して、3-エトキシ-4-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンズアルデヒド (35.5 g) を油状物として得た。
- これを N,N -ジエチルアニリン (25 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、210 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルに溶解し、1 M 塩酸で 2 回、水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (26.7 g、収率 79%) を得た。
- 15

融点 85-86 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.75 (3H, s), 3.42 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.68-4.73 (1H, m), 4.82-4.87 (1H, m), 6.34 (1H, s), 7.29 (2H, s), 9.80 (1H, s)。

20 参考例 3

- 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド
4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド (26.2 g, 0.127 mol) のトルエン (130 mL) 溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (17.2 mL, 0.140 mol) を加え、110 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水
- 25 および飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄、硫酸ナトリウムおよびシリカゲルを通して乾燥 (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 で溶出)、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (17.1 g、収率 65%) を得た。
- 融点 58-59 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.56 (6H, s), 3.11 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.28-7.35 (2H,

m), 9.80 (1H, s)。

(別途合成法)

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド (88.4 g, 0.429 mol) および Amberlyst 15 (商品名) (17 g) のトルエン (300 mL) 懸濁液を 100 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液および水 (2回) で洗浄、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (72.1 g、収率 82%) を得た。

参考例 4

10 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド
3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド (28.9 g, 0.131 mol) のトルエン (150 mL) 溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (17.8 mL, 0.145 mol) を加え、100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムおよびシリカゲルを通して乾燥 (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 で溶出)、減圧濃縮して表題化合物 (26.8 g、収率 93%) を得た。

融点 33-36 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.56 (6H, s), 3.09 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 9.78 (1H, s)。

20 参考例 5

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (1.50 g, 7.27 mmol) およびイソプロピルトリフェニルホスホニウムヨージド (3.77 g, 8.73 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (397 mg, 11 mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合物を 10% 塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/

酢酸エチル 50:1 のあと 30:1) に供し、表題化合物 (1.22 g、収率 72%) を得た。
油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.51 (6H, s), 1.867 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 1.874 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 3.02 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.20 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.65 (1H, s)。

〔別途合成法〕

グアヤコール (124 g, 1.00 mol) の N,N -ジメチルホルムアミド (500 mL) 溶液に 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (128 mL, 1.30 mol) および 炭酸カリウム (166 g, 1.20 mol) を加え、窒素雰囲気下 80 $^{\circ}\text{C}$ で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ヘキサンで 2 回抽出した。合わせた有機層を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液および水でそれぞれ 2 回洗浄、減圧濃縮して 1-メトキシ-2-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンゼン (178 g) を油状物として得た。

これを N,N -ジエチルアニリン (250 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、205 $^{\circ}\text{C}$ で 5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2 M 塩酸 (850 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮して、2-メトキシ-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール (178 g) を油状物として得た。

これを N,N -ジメチルホルムアミド (600 mL) に溶解し、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (128 mL, 1.30 mol) および炭酸カリウム (166 g, 1.20 mol) を加え、窒素雰囲気下 80 $^{\circ}\text{C}$ で 7 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ヘキサンで 2 回抽出した。合わせた有機層を水、0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液および水でそれぞれ 2 回洗浄、減圧濃縮して 1-メトキシ-3-(2-メチル-2-プロペニル)-2-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンゼン (231 g) を油状物として得た。

これを N,N -ジエチルアニリン (250 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、205 $^{\circ}\text{C}$ で 5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2 M 塩酸 (850 mL) を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留して 2-メトキシ-4,6-ビス(2-メチル-2-プロペニル)フェノール (186 g、収率 80%) を得た。

沸点 104-115 $^{\circ}\text{C}$ /0.11 kPa (0.8 mmHg)。

この 164 g (0.706 mol) をエタノール (300 mL) に溶解し、濃塩酸 (75 mL) お

- よびエタノール (75 mL) の混合物を加え、13 時間加熱還流した。反応混合物にヘキサンと水を加え、有機層を分離、水層をヘキサンで抽出した。合わせた有機層を水、5 M 水酸化ナトリウム水溶液、および水 (2 回) で洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して表題化合物 (163 g) を油状物として得た。このものはこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例 6

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン

- 参考例 5 と同様の方法により、7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒドから表題化合物を得た。収率 91%。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.51 (6H, s), 1.83-1.89 (6H, m), 3.00 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.18 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 6.64 (1H, s)。

15 参考例 7

1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランニル)-2-メチル-1-プロパノール

- 15% イソプロピルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液 (101 g, 0.10 mol) に 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (20.2 g, 97.9 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下、室温で 40 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (17.4 g、収率 71%) を得た。

- 25 融点 113-116 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.78 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.03 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.51 (6H, s), 1.92 (1H, sextet, $J = 6.9$ Hz), 3.02 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.23 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.71 (2H, s)。

参考例 8

酢酸 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロピルエステル

- 5 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (937 mg, 3.74 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に氷冷下無水酢酸 (0.35 mL, 3.7 mmol) を滴下、60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物をジイソプロピルエーテルに溶解し、水、1 M 塩酸 (2 回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 10:1) に供し、表題化合物 (915 mg、収率 84%) を得た。

10 油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.50 (6H, s), 1.95-2.17 (1H, m), 2.06 (3H, s), 3.01 (2H, s), 3.86 (3H, s), 5.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.66 (1H, s), 6.71 (1H, s)。

参考例 9

- 15 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゾフラン

- グアヤコール (12.5 g, 0.101 mol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に臭素 (5.3 mL, 0.10 mol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を -10 °C で 50 分間かけて滴下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分離、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して油状物を得た。

- 20 これを N,N-ジメチルホルムアミド (80 mL) に溶解し、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (11 mL, 0.11 mol) および炭酸カリウム (16.6 g, 0.120 mol) を加え、窒素雰囲気下 80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で 2 回抽出した。合わせた有機層を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液および水 (2 回) で洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して油状物を得た。

25 これを N,N-ジエチルアニリン (20 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、205 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物をジイソプロピルエーテルに溶解し、1 M 塩酸 (2 回) お

よび水で洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して油状物を得た。

これをエタノール (40 mL) に溶解し、濃塩酸 (10 mL) およびエタノール (10 mL) の混合物を加え、2.5 時間加熱還流した。反応混合物にヘキサンを加え、有機層を分離、水層をヘキサンおよびジイソプロピルエーテルで抽出した。合わせた有機層を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 回) および水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) に供して油状物 (15.7 g) を得た。

この 2.57 g をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、1.6 M *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (7.5 mL, 12 mmol) を -40 °C で滴下、同温で 1 時間攪拌した。これにヨウ化銅(I) (1.14 g, 5.99 mmol) を加えて -40 °C で 20 分間攪拌した。得られた混合物に 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (1.1 mL, 11 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、不溶物をろ過、酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1) に供し、表題化合物 (1.77 g, 収率 46%) を得た。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (6H, s), 1.69 (3H, s), 3.00 (2H, s), 3.24 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.74 (1H, br s), 4.79 (1H, br s), 6.55 (1H, s), 6.59 (1H, s)。

20 参考例 10

6-エトキシ-1,2,3,4,8,9-ヘキサヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルプロ [2,3-*h*]イソキノリン

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルプロ [2,3-*h*]イソキノリン (2.27 g, 6.50 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に 0.8 M 塩化水素/メタノール溶液 (9.7 mL) を滴下した。得られた混合物を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (90%) (0.28 g, 7.8 mmol) を少しずつ加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物 (2.20 g, 収率 96%) を得た。

ガム状。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.16 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.76 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 2.43 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 2.54 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 2.80 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.93 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.16–7.38 (5H, m)。

参考例 1 1

1, 2, 3, 4, 8, 9-ヘキサヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ
[2, 3-h]イソキノリン

参考例 1 0 と同様の方法により 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テ
トラメチル-1-フェニルフロ [2, 3-h]イソキノリンから表題化合物を得た。定量的。
非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.76 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.44 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.55 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 2.81 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.93 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.13–7.38 (5H, m)。

参考例 1 2

4-(6-エトキシ-1, 2, 3, 4, 8, 9-ヘキサヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ [2, 3-h]イ
ソキノリン-1-イル)ベンズアミド

参考例 1 0 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-
テトラメチルフロ [2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミドから表題化合物を
得た。収率 96%。

融点 157–163 °C (酢酸エチル–ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.76 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.42 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.54 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 2.82 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.00 (1H, s), 5.45–6.40 (2H, m), 6.50 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)。

参考例 1 3

3-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-3-ヒドロキシ-

2,2-ジメチルプロピオン酸 エチルエステル

- 1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン (1.88 g, 11.6 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、-78 °C で 1.53 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (7.61 mL, 11.6 mmol) を滴下し、混合物を同温度で 15 分間攪拌した。反応混合物にイソ酪酸エチル (1.35 g, 11.6 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を滴下し、混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した。反応混合物を再び -78 °C に冷却した後、2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (2.00 g, 9.70 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を 1 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1 から 13:7) に供し、表題化合物 (1.56 g, 収率 50%) を得た。

油状物。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.11 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50 (6H, s), 3.01 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.80 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.71 (1H, s)。

(別途合成法)

- 亜鉛 (粉末, 11 g, 170 mmol) とトルエン (300 mL) の混合物に 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (17 g, 82 mmol) と 2-プロモイソ酪酸 エチルエステル (35 g, 180 mmol) のトルエン (300 mL) 溶液を 100 °C で加えた。反応液を 3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物を濾別した。濾液を 1 M 塩酸ならびに飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) で精製して、表題化合物 (17 g, 収率 62%) を得た。

参考例 14

3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸 エチルエステル

3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-3-ヒドロキシ-

- 2,2-ジメチルプロピオン酸 エチルエステル (1.50 g, 4.65 mmol) およびトリエチルシラン (0.817 mL, 5.12 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、氷冷下で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.648 mL, 5.12 mmol) を加え、混合物を氷冷下で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 9:1) に供し、表題化合物 (1.30 g、収率 91%) を得た。

油状物。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17 (6H, s), 1.24 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.49 (6H, s), 2.77 (2H, s), 2.98 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.11 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 6.49 (1H, s), 6.52 (1H, s)。

参考例 1 5

3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸

- 3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸 エチルエステル (1.25 g, 4.08 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、混合物を 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:2) に供した後、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (0.87 g、収率 69%) を得た。

融点 88-89 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (6H, s), 1.50 (6H, s), 2.81 (2H, s), 2.99 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.55 (2H, s)。

25 参考例 1 6

N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-N'-フェニル尿素

3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸 (0.80 g, 2.87 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (0.650 mL、

3.01 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.421 mL、3.01 mmol) を加え、混合物を 70 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、アニリン (0.275 mL、3.01 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1 M 塩酸、水の順で洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 7:3) に供し、表題化合物 (0.69 g、収率 65%) を得た。

5 非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (6H, s), 1.48 (6H, s), 2.96 (4H, s), 3.73 (3H, s), 4.54 (1H, br s), 6.28 (1H, br s), 6.55 (2H, s), 7.04 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.18-7.30 (4H, m)。

10

参考例 17

N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-N'-(4-メトキシフェニル)尿素

参考例 16 と同様の方法により、4-メトキシアニリンを用いて表題化合物を得た。

15 収率 88%。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.93 (2H, s), 2.97 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 6.01 (1H, br s), 6.53 (2H, s), 6.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8 Hz)。

20 参考例 18

N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-1-ピペリジンカルボキサミド

参考例 16 と同様の方法により、ピペリジンを用いて表題化合物を得た。

融点 133-134 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (6H, s), 1.48-1.60 (6H, m), 1.50 (6H, s), 2.93 (2H, s), 2.99 (2H, s), 3.21-3.28 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.11 (1H, br s), 6.53 (1H, s), 6.55 (1H, s)。

参考例 19

シクロヘキシルトリフェニルホスホニウムプロミド

シクロヘキシルブロミド (10.0 g, 61.3 mmol) およびトリフェニルホスフィン (16.1 g, 61.3 mmol) の混合物を、140 から 150 °C で 72 時間撹拌した。反応液を冷却した後、酢酸エチルから結晶化し、表題化合物 (19.1 g, 収率 73%) を得た。このものは、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

5 参考例 20

5-(シクロヘキシルリデンメチル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチルベンゾフラン

シクロヘキシルトリフェニルホスホニウムブロミド (7.42 g, 17.4 mmol) のテトラヒドロフラン (70 mL) 懸濁液を -78 °C に冷却し、これに 1.53 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (11.4 mL, 17.4 mmol) を滴下し、混合物を氷冷下で 1 時間撹拌した。これに 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (3.00 g, 14.5 mmol) を加え、氷冷下でさらに 1 時間撹拌を続けた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 15 19:1) に供し、表題化合物 (0.87 g, 収率 22%) を得た。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (6H, s), 1.59 (6H, br s), 2.20-2.26 (2H, m), 2.35-2.42 (2H, m), 3.02 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.16 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.63 (1H, s)。

20 参考例 21

3-ホルミル-α,α-ジメチルベンゼン酢酸 エチルエステル

3-メチルベンゼン酢酸 エチルエステル (10.0 g, 56.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (66% 油分散物) (4.29 g, 118 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。氷冷下ヨードメタン (7.34 mL, 118 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を滴下し、室温で 3.5 時間撹拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を希塩化ナトリウム水溶液で 2 回および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して α,α,3-トリメチルベンゼン酢酸 エチルエステルを含む混合物 (13.3 g) を油状物として得た。

これを酢酸エチル (100 mL) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (10.5 g, 58.9 mmol) および 2,2-アゾビス(イソブチロニトリル) (92 mg, 0.561 mmol) を加え、60 °C で 9 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後 10:1) に供し、3-(ブ
5 ロモメチル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸 エチルエステルを含む混合物 (15.6 g) を油状物として得た。

これを酢酸 (35 mL) および水 (35 mL) に溶解し、ヘキサメチレンテトラミン (15.7 g, 112 mmol) を加え、90 °C で 1 時間加熱還流した。反応混合物に酢酸
10 エチルを注ぎ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後 30:1) に供し、表題化合物 (5.84 g、収率 47%) を得た。

油状物。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.63 (6H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.46–7.65 (2H, m), 7.74–7.89 (2H, m), 10.02 (1H, s)。

参考例 2 2

3-シアノ- α , α -ジメチルベンゼン酢酸 エチルエステル

3-ホルミル- α , α -ジメチルベンゼン酢酸 エチルエステル (5.49 g, 24.9 mmol)
20 をエタノール (30 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.46 g, 49.9 mmol) および酢酸ナトリウム (4.09 g, 49.9 mmol) を加え、40 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、残渣に酢酸エチルを注ぎ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を無水酢酸 (30 mL) に溶解し、130 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物に 5 M 水酸化ナトリウ
25 ム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 40:1 の後 20:1) に供し、表題化合物 (4.21 g、収率 78%) を得た。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.59 (6H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.39–7.65 (4H, m)。

参考例 2 3

4-ヒドロキシ-3-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド

- 5 参考例 1 と同様の方法により、p-ヒドロキシベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 59%。

油状物。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.75 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.89 (1H, s), 4.98 (1H, s), 6.19 (1H, br s), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.74 (1H, s), 9.86 (1H, s)。

参考例 2 4

2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド

- 15 4-ヒドロキシ-3-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド (8.52 g, 4.8.4 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (6.74 mL, 53.2 mmol) を加え、110 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 10:1) に供し、表題化合物 (6.41 g、収率 75%) を得た。

- 20 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.51 (6H, s), 3.06 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64–7.71 (2H, m), 9.82 (1H, s)。

参考例 2 5

7-ブromo-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド

- 25 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (5.90 g, 33.5 mmol) の酢酸 (20 mL) 溶液に臭素 (2.07 mL, 40.2 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1）に供し、表題化合物（8.08 g、収率 94%）を得た。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.57 (6H, s), 3.16 (2H, s), 7.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.77 (1H, s)。

参考例 2.6

7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン
参考例 5 と同様の方法により、5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサリドから表題化合物を得た。収率 81%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.52 (6H, s), 1.83 (3H, d, J = 1.1 Hz), 1.86 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.07 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.13 (1H, s)。

参考例 2.7

7-エチルチオ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン

1.54 M tert-ブチルリチウム/ペンタン溶液 (3.45 mL, 5.34 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (0.81 mL, 5.34 mmol) および 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (300 mg, 1.07 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を加え、-78 °C で 30 分間攪拌した。ジエチルジスルフィド (1.32 mL, 10.7 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を加え、-78 °C から徐々に室温まで昇温させた後、15 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンの後ヘキサン/酢酸エチル 50:1）に供し、表題化合物 (264 mg、収率 94%) を得た。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.50 (6H, s), 1.84 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.90 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.15 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.00 (1H, s)。

参考例 2.8

2,3-ジヒドロ-2,2,7-トリメチルベンゾフラン

- 5 o-クレゾール (19.1 mL, 184 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (20.1 mL, 203 mmol) および炭酸カリウム (30.5 g, 221 mmol) を加え、80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水 (2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して 1-メチル-2-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンゼン (30.8 g) を油状物として得た。これを N,N-ジエチルアニリン (27 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、210 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを注ぎ、1 M 塩酸、2 M 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して 2-メチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール (34.3 g) を油状物として得た。
- 10 この 1.20 g をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (1.5 mL) を加え、2 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、残渣に酢酸エチルを注ぎ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) に供し、表題化合物 (710 mg、収率 59%) を得た。
- 15 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (6H, s), 2.19 (3H, s), 3.00 (2H, s), 6.69-6.76 (1H, m), 6.91-6.98 (2H, m)。

参考例 29

- 20 2,3-ジヒドロ-2,2,7-トリメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド オキシ塩化リン (0.78 mL, 8.38 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.71 mL, 9.22 mmol) 溶液に 2,3-ジヒドロ-2,2,7-トリメチルベンゾフラン (680 mg, 4.19 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を加え、80 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水 (2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 30:1 の後 10:1) に供し、表題化合物 (640 mg、収率 80%) を得た。
- 25 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.51 (6H, s), 2.23 (3H, s), 3.05 (2H, s), 7.50 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.78 (1H, s)。

参考例 3 0

2,3-ジヒドロ-2,2,7-トリメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン

- 5 参考例 5 と同様の方法により 2,3-ジヒドロ-2,2,7-トリメチル-5-ベンゾフラン
カルボキサルデヒドから表題化合物を得た。収率 93%。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (6H, s), 1.85 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.99 (2H, s), 6.16 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.85 (1H, s)。

10 参考例 3 1

4-シクロヘキシルベンズアルデヒド

- フェニルシクロヘキサン (24.9 g, 155 mmol) と塩化アルミニウム (20.9 g, 157 mmol) のニトロメタン (200 mL) の混合物にジクロロメチルメチルエーテル (18.0 g, 157 mmol) のニトロメタン (50 mL) 溶液を 0 °C で 40 分間かけて滴
15 下し、0 °C で 40 分間攪拌した。反応溶液を氷冷水に注ぎ、有機物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して表題化合物を含む混合物 (27.8 g) を得た。このものはこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

油状物。

20 参考例 3 2

4-シクロヘキシルベンゾニトリル

- 4-シクロヘキシルベンズアルデヒド (13.4 g, 71.1 mmol) とヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.82 g, 98.1 mmol) のギ酸 (200 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、氷冷水に注ぎ、水酸化カリウムでアルカリ性にした。
25 た。有機物をヘキサンで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 10:1) で精製して、表題化合物 (5.75 g、収率 44%) を得た。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26-1.52 (4H, m), 1.74-1.89 (6H, m), 2.56 (1H, br), 7.27-7.39 (2H, m), 7.50-7.62 (2H, m)。

参考例 3 3

4-フェノキシベンズアルデヒド

- 5 4-フルオロベンズアルデヒド (30.5 g, 246 mmol)、フェノール (23.5 g, 249 mmol) および炭酸カリウム (34.8 g, 252 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (500 mL) 懸濁液を 11.5 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧
- 10 下で溶媒を留去して表題化合物を含む混合物 (48.1 g) を得た。このものはこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

油状物。

参考例 3 4

4-フェノキシベンゾニトリル

- 15 実施例 3 2 と同様の方法により、4-フェノキシベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 80%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.97-7.19 (4H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.57-7.64 (2H, m)。

参考例 3 5

- 20 4-(1-ピペリジニル)ベンゾニトリル

- 4-フルオロベンゾニトリル (6.0 g, 50 mmol)、ピペリジン (4.0 g, 47 mmol) および炭酸カリウム (8.5 g, 62 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (100 mL) 懸濁液を 95 $^{\circ}\text{C}$ で 37 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出
- 25 液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 5:1) で精製して、表題化合物 (8.3 g、収率 90%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.66 (6H, s), 3.33 (4H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (2H,

d, $J=8.8\text{Hz}$ 。

参考例 3 6

3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル

- 実施例 3 2 と同様の方法により、3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシベ
5 ンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 45%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (18H, s), 5.74 (1H, s), 7.47 (2H, s)。

参考例 3 7

4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル

- 実施例 3 2 と同様の方法により、4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カル
10 ボキサリデヒドから表題化合物を得た。収率 54%。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.41 (3H, s), 3.19 (1H, s), 7.42-7.54 (3H, m), 7.92 (2H, dd, $J=7.8, 1.4\text{Hz}$)。

参考例 3 8

4-(1-メチルエトキシ)ベンゾニトリル

- 15 2-プロパノール (4.4 g, 73 mmol) と水素化ナトリウム (60% 油性, 2.9 g, 73 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を 0 °C で 10 分間攪拌した。反応溶液に 4-フルオロベンゾニトリル (7.1 g, 59 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液を 0 °C で加え、同温で 3 時間さらに室温で 15.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナ
20 トリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンから結晶化させて、表題化合物 (7.4 g、収率 85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.52-4.64 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

25 参考例 3 9

酢酸 4-シアノベンジルエステル

4-シアノベンジルブロミド (12.6 g, 64 mmol) と酢酸ナトリウム (10.6 g, 129 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (50 mL) 混合物を 80 °C で 25 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、有機物を酢酸エチルで

抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 2:1）で精製して、表題化合物（8.9 g、収率 80%）を得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.14 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

参考例 4 0

4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾニトリル

- 10 参考例 3 8 と同様の方法により、4-メトキシフェネチルアルコールと 4-フルオロベンゾニトリルから表題化合物を得た。収率 93%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.06 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.87 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

参考例 4 1

- 15 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボニトリル

参考例 3 2 と同様の方法により 7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランカルボキサリデヒドから表題化合物を得た。収率 77%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.28 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 4.73 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, s).

- 20 参考例 4 2

4-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル

- 25 4-シアノベンジルブロミド (4.0 g, 20 mmol) とフタルイミドカリウム (3.8 g, 21 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (40 mL) 混合物を 20 時間室温で攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して表題化合物を含む混合物 (4.6 g) を得た。このものはこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例 4 3

4-(アミノメチル)ベンゾニトリル

4-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ベンゾニトリル (4.6 g, 18 mmol) とヒドラジン-水和物 (8.9 g, 180 mmol) のエタノール (90 mL) 溶液を 33 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、水酸化カリウムでアルカリ性にした後ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して表題化合物 (1.9 g、収率 81%) を得た。

油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.96 (2H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

10 参考例 4 4

N-[(4-シアノフェニル)メチル]メタンスルホンアミド

4-(アミノメチル)ベンゾニトリル (1.9 g, 14 mmol) とトリエチルアミン (3.0 mL, 22 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (1.1 mL, 14 mmol) を 0 °C で滴下した。反応液を室温で 9 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して粗結晶を得た。得られた粗結晶をヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物 (2.0 g、収率 66%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.94 (3H, s), 4.40 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.01 (1H, br), 7.50 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

20 参考例 4 5

6-メトキシ-3-ピリジンカルボニトリル

ナトリウムメトキシド (2.42 g, 44.8 mmol) と 6-クロロニコチノニトリル (3.04 g, 21.9 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を室温で 10 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) で精製し、表題化合物 (2.28 g、収率 78%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.00 (3H, s), 6.83 (1H, dd, $J=8.8, 0.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd,

$J=8.6, 2.4\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$).

参考例 4 6

3-(1-メチルエトキシ)ベンゾニトリル

- 5 参考例 3 8 と同様の方法により、2-プロパノールと 3-フルオロベンゾニトリルから表題化合物を得た。収率 78%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.51-4.63 (1H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.21 (1H, dt, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$), 7.36 (1H, td, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$).

参考例 4 7

4-ピリジンカルボキサミド 1-オキシド

- 10 イソニコチンアミド (52 g, 430 mmol) と 30% 過酸化水素水 (65 mL, 570 mmol) の酢酸 (170 mL) 溶液を 80 °C で 12 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取し、水とヘキサンで洗浄して表題化合物 (30 g, 収率 50%) を得た。

- 15 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 (1H, br), 7.82-7.87 (2H, m), 8.17 (1H, br), 8.26-8.33 (2H, m)。

参考例 4 8

4-メチルキノリン 1-オキシド

参考例 4 7 と同様の方法により、4-メチルキノリンから表題化合物を得た。収率 75%。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.67 (3H, s), 7.14 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7.65-7.84 (2H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.45 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.79-8.84 (1H, m)。

参考例 4 9

3-メチルキノリン 1-オキシド

- 25 参考例 4 7 と同様の方法により、3-メチルキノリンから表題化合物を得た。収率 91%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.46 (3H, s), 7.53-7.81 (4H, m), 8.43 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

参考例 5 0

7-メチルキノリン 1-オキシド

参考例 4 7 と同様の方法により、7-メチルキノリンから表題化合物を得た。収率 46%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.61 (3H, s), 7.20-7.27 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.69-7.79 (2H, m), 8.50-8.56 (2H, m)。

5 参考例 5 1

4-ピリジンカルボン酸 エチルエステル 1-オキシド

参考例 4 7 と同様の方法により、イソニコチン酸 エチルエステルから表題化合物を得た。収率 80%。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.42 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.92-7.97 (2H, m), 8.33-8.39 (2H, m)。

参考例 5 2

6-メチルキノリン 1-オキシド

参考例 4 7 と同様の方法により、6-メチルキノリンから表題化合物を得た。収率 87%。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.55 (3H, s), 7.22-7.29 (1H, m), 7.56-7.68 (3H, m), 8.47 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

参考例 5 3

7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸

20 o-バニリン (51 g, 340 mmol)、プロモマロン酸 ジエチルエステル (73 g, 310 mmol) と炭酸カリウム (82 g, 590 mmol) の 2-ブタノン (200 mL) 溶液を 3.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加え、有機物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣と水酸化カリウム (43 g, 740 mmol) のエタノール (400 mL)
25 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、反応液を水に注ぎ、6 M 塩酸を加えて酸性にした。有機物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させて、表題化合物 (26 g、収率 45%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.97 (3H, s), 5.71 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=7.4, 1.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 7.65 (1H, s)。

参考例 5 4'

7-メトキシベンゾフラン

- 5 7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸 (23 g, 120 mmol) と銅 (粉末, 5.8 g, 92 mmol) のキノリン (70 mL) 懸濁液を 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した。不溶物を濾去し、濾液を水に注ぎ、2 M 塩酸を加えて酸性にした。有機物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル
- 10 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) で精製して、表題化合物 (8.0 g、収率 46%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.02 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=2.2Hz), 6.81 (1H, dd, J=6.8, 2.2Hz), 7.12-7.22 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=2.2Hz)。

参考例 5 5

- 15 2,3-ジヒドロ-7-メトキシベンゾフラン

7-メトキシベンゾフラン (8.0 g, 54 mmol) の酢酸 (55 mL) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (3.9 g, 49% 含水量) を加え、混合物を室温で水素雰囲気下 8 時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除去した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、有機物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、表題化合物 (7.2 g、収率 90%) を得た。

油状物。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.17 (2H, t, J=8.6Hz), 3.82 (3H, s), 4.56 (2H, t, J=8.6Hz), 6.65-6.72 (1H, m), 6.72-6.78 (2H, m)。

参考例 5 6

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボキサリド

N,N-ジメチルホルムアミド (8.0 mL) にオキシ塩化リン (8.0 mL, 86 mmol) を 0 °C で滴下した。反応溶液に 2,3-ジヒドロ-7-メトキシベンゾフラン (6.7 g, 44

- mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (26 mL) 溶液を室温に加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水に注いだ。8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:2) で精製して、表題化合物 (3.5 g、収率 44%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.32 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.77 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 9.82 (1H, s)。

参考例 5 7

- 10 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン
2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (3.5 g, 20 mmol) とイソプロピルトリフェニルホスホニウムヨージド (10 g, 24 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (60% 油性, 1.1 g, 28 mmol) を 0 °C で加え、2.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水に注いだ。有機物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後 10:1) で精製して、表題化合物 (2.0 g、収率 50%) を得た。

油状物。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.86-1.88 (6H, m), 3.22 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.62 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 6.20 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 6.71 (1H, s)。

参考例 5 8

- 3-ヨード-5-メトキシ-4-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンズアルデヒド
5-ヨードバニリン (20 g, 72 mmol)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (13 g, 140 mmol) と炭酸カリウム (20 g, 140 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (100 mL) 懸濁液を 80 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸

エチル 10:1 の後 5:1) で精製して、表題化合物 (22 g、収率 93%) を得た。
油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.94 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.01 (1H, s), 5.17 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.83 (1H, s)。

5 参考例 5 9

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-3,3-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド
3-ヨード-5-メトキシ-4-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンズアルデヒド
(22 g, 66 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.60 g, 27 mmol)、炭酸カリウム (9.0 g,
65 mmol)、ギ酸ナトリウム (4.3 g, 63 mmol) とテトラブチルアンモニウムプロ
10 ミド (18 g, 55 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (300 mL) 懸濁液を 100 °C
で 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。残
渣に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水
溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1
15 の後 2:1) で精製して、表題化合物 (7.7 g、収率 57%) を得た。
油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (6H, s), 3.95 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.31-7.32 (2H, m), 9.84 (1H, s)。

参考例 6 0

20 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-3,3-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン
ン

参考例 5 7 と同様の方法により、2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-3,3-ジメチル-5-ベン
ゾフランカルボキサルデヒドとイソプロピルトリフェニルホスホニウムヨージド
から表題化合物を得た。収率 59%。

25 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (6H, s), 1.87-1.89 (6H, m), 3.87 (3H, s), 4.29 (2H, s), 6.23 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 6.62 (1H, s)。

参考例 6 1

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランメタノール

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサリド
(7.5 g, 36 mmol) と水素化ホウ素ナトリウム (0.72 g, 19 mmol) のメタノール
(60 mL) 溶液を 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣
に水を加えた。1 M 塩酸を加えて酸性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。

- 5 抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、
減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 2:1) で精製して、表題化合物 (5.8 g、収率 77%)
を得た。

油状物

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (6H, s), 2.20 (1H, br), 3.01 (2H, s), 3.86 (3H, s),
4.57 (2H, s), 6.76 (2H, s)。

参考例 6 2

[(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン)メチル]トリフェ
ニルホスホニウムブロミド

- 15 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランメタノール (5.8 g, 28
mmol) のジエチルエーテル (90 mL) 溶液に三臭化リン (0.90 mL, 9.5 mmol) を
0 °C で滴下した。反応液を 0 °C で 30 分間攪拌した後、水に注いだ。有機層を
飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で
溶媒を留去した。得られた残渣 (7.2 g) とトリフェニルホスフィン (7.5 g, 29
20 mmol) のトルエン (70 mL) 溶液を 80 °C で 10 時間攪拌した。反応液を室温ま
で冷却した後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合
物 (12 g、収率 84%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (6H, s), 2.83 (2H, s), 3.49 (3H, s), 5.33 (2H, d,
J=13.6Hz), 6.50 (1H, s), 6.58 (1H, s), 7.59-7.81 (15H, m)。

- 25 参考例 6 3

5-(2-エチル-1-ブテニル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチルベンゾフラン
[(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン)メチル]トリフェ
ニルホスホニウムブロミド (5.6 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸
濁液にカリウム tert-ブトキシド (1.3 g, 11 mmol) を 0 °C で加えた。反応溶

液に 3-ペンタノン (2.2 mL, 21 mmol) を加え、20 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水に注いだ。1 M 塩酸を加えて酸性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後 5:1) で精製して、表題化合物 (2.4 g, 収率 87%) を得た。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.09 (6H, td, $J=7.6, 1.8\text{Hz}$), 1.51 (6H, s), 2.12-2.34 (4H, m), 3.02 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.16 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.64 (1H, s)。

10 参考例 6 4

2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランカルボニトリル

2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (5.00 g, 33.7 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.52 g, 50.6 mmol) のギ酸 (70 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、水酸化カリウムで中和して析出した結晶を濾取した。得られた結晶を酢酸エチルに溶解し、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (3.03 g, 収率 62%) を得た。

融点 69-70 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.26 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 4.67 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J = 8.8, 1.0\text{ Hz}$), 7.42-7.46 (2H, m)。

20 参考例 6 5

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボニトリル

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (8.40 g, 40.7 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.25 g, 61.1 mmol) のギ酸 (100 mL) 溶液を 3 時間加熱還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、水酸化カリウムで中和して析出した結晶を濾取した。得られた結晶を酢酸エチルに溶解し、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、表題化合物 (6.73 g, 収率 81%) を得た。

融点 73-74 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54 (6H, s), 3.07 (2H, s), 3.89 (3H, s), 7.00 (1H, br s), 7.12 (1H, br s)。

参考例 6 6

5 4-(フェニルチオ)ベンゾニトリル

4-フルオロベンゾニトリル (5.00 g, 41.3 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液にチオフェノール (4.55 g, 41.3 mmol) および炭酸カリウム (5.71 g, 41.3 mmol) を加え、窒素雰囲気下 150 °C で 2.5 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣を水に注いだ。有機物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンの後ヘキサン/酢酸エチル 20:1) に供し、表題化合物 (6.03 g、収率 69%) を得た。

油状物。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15-7.20 (2H, m), 7.42-7.55 (7H, m)。

参考例 6 7

4-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル

参考例 6 5 と同様の方法により 4-(1-メチルエチル)ベンズアルデヒドを用いて表題化合物を得た。収率 77%。

20 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.89-3.03 (1H, m), 7.00 (2H, ddd, $J = 8.4, 2.0, 1.6$ Hz), 7.12 (2H, ddd, $J = 8.4, 2.0, 1.6$ Hz)。

参考例 6 8

5-メチル-2-チオフェンカルボニトリル

25 参考例 6 5 と同様の方法により 5-メチル-2-チオフェンカルボキサルデヒドを用いて表題化合物を得た。収率 60%。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.46 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 5.0$ Hz)。

参考例 6 9

4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル

参考例 6 5 と同様の方法により 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを用いて表題化合物を得た。収率 71%。

5 油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

参考例 7 0

3,5-ジクロロ-4-ピリジンカルボキサルデヒド

ジイソプロピルアミン (24.9 mL, 177 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に 1.6 M *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (116 mL, 186 mmol) を、窒素雰囲気下、 -78°C で 20 分間かけて滴下、ついで 3,5-ジクロロピリジン (25.0 g, 169 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を 15 分間かけて滴下し、さらに同温で 20 分間攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミド (18.3 mL, 237 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を濃塩酸 (60 mL) の水 (400 mL) 溶液に注ぎ、室温で 24 時間攪拌した。水層を分離し、有機物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、表題化合物 (7.96 g, 収率 27%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.64 (2H, s), 10.46 (1H, s)。

20 参考例 7 1

3,5-ジクロロ-4-ピリジンカルボニトリル

参考例 6 4 と同様の方法により 3,5-ジクロロ-4-ピリジンカルボキサルデヒドを用いて表題化合物を得た。収率 86%。

融点 $114\text{--}115^\circ\text{C}$ 。25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.69 (2H, s)。

参考例 7 2

3-メチル-2-チオフェンカルボニトリル

参考例 6 5 と同様の方法により 3-メチル-2-チオフェンカルボキサルデヒドを用いて表題化合物を得た。収率 59%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.55 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 4.0, 1.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 4.0$ Hz)。

参考例 7 3

4-(メチルスルフィニル)ベンゾニトリル

- 5 4-(メチルチオ)ベンゾニトリル (5.00 g, 33.5 mmol) のメタノール (200 mL)、テトラヒドロフラン (50 mL) および水 (50 mL) の混合溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (7.89 g, 36.9 mmol) を加え 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、析出した結晶をろ取、水で洗浄後、風乾して表題化合物 (4.39 g、収率 79%) を得た。

- 10 融点 87-90 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.81 (3H, s), 7.89 (2H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.07 (2H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz)。

参考例 7 4

4-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

- 15 4-(メチルチオ)ベンゾニトリル (5.00 g, 33.5 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 溶液に *m*-クロロ過安息香酸 (15.0 g, 73.7 mmol) を加え 0 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間攪拌し、さらに室温で 5 時間攪拌した。反応液を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を水酸化ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムおよび亜硫酸ナトリウムの混合水溶液および飽和塩化ナトリウムで洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (4.53 g、収率 75%) を得た。
- 20

融点 142-144 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.10 (3H, s), 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

- 25 参考例 7 5

3,4,5-トリメトキシベンゾニトリル

参考例 6 5 と同様の方法により 3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒドを用いて表題化合物を得た。収率 60%。

融点 93-94 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.89 (6H, s), 3.91 (3H, s), 6.87 (2H, s)。

参考例 7 6

2,2'-ビピリジル 1-オキシド

- 2,2'-ビピリジル (25.0 g, 160 mmol) のクロロホルム (400 mL) 溶液に氷冷下 m-
5 クロロ過安息香酸 (38.4 g, 160 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応
液を 5% 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、水層をジクロロメタンで抽出した。合
わせた有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、
減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/
酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、析出した結晶をジエチルエーテルで洗
10 浄して、表題化合物 (16.1 g、収率 58%) を得た。

融点 58-60 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45-7.52 (3H, m), 7.89-7.98 (1H, m), 8.09-8.14 (1H, m),
8.35-8.39 (1H, m), 8.73-8.78 (2H, m)。

参考例 7 7

- 15 1-[2,2'-ビピリジン]-6-イル-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジンカルボキサミ
ド
6-クロロニコチンアミド (4.70 g, 30.0 mmol) および 2,2'-ビピリジル 1-オキ
シド (10.3 g, 60.0 mmol) のキシレン (90 mL) および酢酸 (18 mL) 溶液に 25%
臭化水素/酢酸溶液 (12 mL) を加え、10 時間加熱還流した。反応混合物を水酸化
20 ナトリウム水溶液に注ぎ、析出した結晶を濾取、風乾して、表題化合物 (3.20 g、
収率 36%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.60 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.39-7.66 (3H, m), 7.83-8.03 (3H,
m), 8.14-8.51 (3H, m), 8.68-8.75 (2H, m)。

参考例 7 8

- 25 1-[2,2'-ビピリジン]-6-イル-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジンカルボニトリ
ル
N,N-ジメチルホルムアミド (2.04 mL, 26.4 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 溶
液に氷冷下オキサリルクロリド (2.09 mL, 24.0 mmol) を滴下し、同温で 15 分
間攪拌した。1-[2,2'-ビピリジン]-6-イル-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジンカ

ルボキサミド (3.50 g, 12.0 mmol) を加え、さらにトリエチルアミン (7.36 mL, 52.8 mmol) を氷冷下滴下した後、室温で 24 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣を水に注いだ。析出した結晶を濾取し、クロロホルムに溶解した。これを硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 (2.06 g、収率 63%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.69 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.51 (1H, ddd, J = 7.4, 4.8, 1.0 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 9.6, 2.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.99 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 8.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.74 (1H, dd, J = 4.8, 0.6 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz)。

参考例 79

1,6-ジヒドロ-1-(8-メチル-2-キノリニル)-6-オキソ-3-ピリジンカルボニトリル 6-クロロニコチンアミド (5.90 g, 37.7 mmol) および 8-メチルキノリン 1-オキシド (9.00 g, 56.5 mmol) のキシレン (90 mL) および酢酸 (18 mL) 溶液に 25% 臭化水素/酢酸溶液 (12 mL) を加え、6 時間加熱還流した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、析出した結晶を濾取、風乾して、1,6-ジヒドロ-1-(8-メチル-2-キノリニル)-6-オキソ-3-ピリジンカルボキサミド (9.03 g、収率 86%) を得た。

つぎに N,N-ジメチルホルムアミド (7.48 mL, 96.6 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 溶液に氷冷下オキサリルクロリド (8.43 mL, 96.6 mmol) を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。1,6-ジヒドロ-1-(8-メチル-2-キノリニル)-6-オキソ-3-ピリジンカルボキサミド (9.00 g, 32.2 mmol) を加え、さらにトリエチルアミン (26.9 mL, 193 mmol) を氷冷下滴下した後、室温で 20 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣を水酸化ナトリウム水溶液に注いだ。有機物を酢酸エチル およびクロロホルムで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 (2.04 g、収率 25%) を得た。

融点 269-271 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.73 (3H, s), 6.70 (1H, dd, $J = 9.6, 0.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 7.6, 7.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

5 参考例 80

1,6-ジヒドロ-1-(4-メチル-2-ピリジニル)-6-オキソ-3-ピリジンカルボキサミド
6-クロロニコチンアミド (6.68 g, 42.7 mmol) および 4-メチルピリジン 1-オキ
シド (9.32 g, 85.4 mmol) のキシレン (120 mL) および酢酸 (25 mL) 溶液に 25%
臭化水素/酢酸溶液 (15 mL) を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を水酸化
10 ナトリウム水溶液に注ぎ、析出した結晶を濾取、風乾して、表題化合物 (5.14 g、
収率 56%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.42 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.33 (1H, br s),
7.36-7.40 (1H, m), 7.61-7.62 (1H, m), 7.86 (1H, br s), 7.96 (1H, dd, $J = 9.4,$
2.6 Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.51 (1H, s)。

15 参考例 81

1,6-ジヒドロ-1-(4-メチル-2-ピリジニル)-6-オキソ-3-ピリジンカルボニトリル
N,N-ジメチルホルムアミド (2.30 mL, 29.7 mmol) のアセトニトリル (70 mL) 溶
液に氷冷下オキサリルクロリド (2.36 mL, 27.0 mmol) を滴下し、同温で 15 分
間攪拌した。1,6-ジヒドロ-1-(4-メチル-2-ピリジニル)-6-オキソ-3-ピリジンカ
20 ルボキサミド (2.88 g, 13.5 mmol) を加え、さらにトリエチルアミン (4.14 mL,
29.7 mmol) を氷冷下滴下した後、室温で 12 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で
濃縮留去し、残渣を水酸化ナトリウム水溶液に注いだ。有機物を酢酸エチルで抽
出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し
た。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
25 2:1 の後 1:1) に供し、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合
物 (2.02 g、収率 71%) を得た。

融点 166-168 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (3H, s), 6.68 (1H, dd, $J = 9.4, 0.8$ Hz), 7.20-7.24 (1H,
m), 7.45 (1H, dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz), 7.71-7.73 (1H, m), 8.43 (1H, d, $J = 5.0$

Hz), 8.46 (1H, d, $J = 0.8$ Hz)。

参考例 8 2

2-クロロシクロペンタノン

- シクロペンタノン (84.1 g, 1.00 mol) および *N*-クロロスクシンイミド (134 g, 1.00 mol) の四塩化炭素 (250 mL) 溶液に 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (1.64 g, 0.10 mol) を加え、光照射下 6 時間攪拌した。反応液をろ過、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留して、表題化合物 (59.2 g、収率 50%) を得た。

沸点 80-86 °C /1.7 kPa (13 mmHg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.84-2.72 (6H, m), 4.12 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)。

10 参考例 8 3

2-(2-メトキシフェノキシ)シクロペンタノン

- グアヤコール (31.0 g, 250 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (400 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油分散物) (12.0 g, 300 mmol) を加え、0 °C で 30 分間攪拌した。2-クロロシクロペンタノン (59.2 g, 499 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を滴下し、さらに 0 °C で 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣を水に注いだ。有機物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1) に供し、表題化合物 (28.4 g、収率 55%) を得た。

20 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62-2.51 (6H, m), 3.86 (3H, s), 4.61 (1H, td, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 6.84-7.04 (4H, m)。

参考例 8 4

1-メトキシ-2-[(2-メチレンシクロペンチル)オキシ]ベンゼン

- メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (103 g, 289 mmol) のテトラヒドロフラン (600 mL) 溶液にカリウム *tert*-ブトキシド (30.9 g, 275 mmol) を加え、0 °C で 3 時間攪拌した。2-(2-メトキシフェノキシ)シクロペンタノン (28.4 g, 138 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を滴下し、さらに 0 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、

合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 20:1）に供し、表題化合物（22.4 g、収率 79%）を得た。

油状物。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60–2.55 (6H, m), 3.85 (3H, s), 4.89–4.93 (1H, m), 5.07–5.17 (2H, m), 6.83–7.00 (4H, m)。

参考例 8 5

2-(1-シクロペンテン-1-イルメチル)-6-メトキシフェノール

- 10 1-メトキシ-2-[(2-メチレンシクロペンチル)オキシ]ベンゼン (22.4 g, 110 mmol) を N,N -ジエチルアニリン (30 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、180 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 50:1）に供し、表題化合物 (19.3 g、収率 86%) を得た。

- 15 油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.78–1.94 (2H, m), 2.24–2.36 (4H, m), 3.42 (2H, s), 3.88 (3H, s), 5.30–5.32 (1H, m), 5.68 (1H, s), 6.70–6.83 (3H, m)。

参考例 8 6

7-メトキシスピロ[ベンゾフラン-2(3H),1'-シクロペンタン]

- 20 2-(1-シクロペンテン-1-イルメチル)-6-メトキシフェノール (22.4 g, 110 mmol) のメタノール (200 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (20 mL) を滴下し、4 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣を氷水に注いだ。有機物を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 50:1）に供し、表題化合物 (17.0 g、収率 88%) を得た。

- 25 油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.67–2.21 (8H, m), 3.19 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.70–6.80 (3H, m)。

参考例 8 7

7-メトキシスピロ[ベンゾフラン-2(3H),1'-シクロペンタン]-5-カルボキサリデヒド

オキシ塩化リン (15.5 mL, 166 mmol) を氷冷下 N,N-ジメチルホルムアミド (6.44 mL, 166 mmol) に滴下し、さらに 7-メトキシスピロ[ベンゾフラン-2(3H),1'-シクロペンタン] (17.0 g, 83.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を氷冷下滴下した後、80℃ で 6 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、8 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて、表題化合物 (11.0 g、収率 57%) を得た。

融点 54℃。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.70-2.26 (8H, m), 3.26 (2H, s), 3.93 (3H, s), 7.31-7.34 (2H, m), 9.80 (1H, s)。

15 参考例 88

7-メトキシ-5-(2-メチル-1-プロペニル)スピロ[ベンゾフラン-2(3H),1'-シクロペンタン]

7-メトキシスピロ[ベンゾフラン-2(3H),1'-シクロペンタン]-5-カルボキサリデヒド (10.5 g, 45.2 mmol) およびイソプロピルトリフェニルホスホニウムヨージド (31.4 g, 72.6 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (60% 油分散物) (3.26 g, 81.4 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を 10% 塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) に供し、表題化合物 (11.0 g、収率 94%) を得た。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54-2.20 (14H, s), 3.17 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.20 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, s)。

参考例 89

2-ブロモ-3-ペンタノン

3-ペンタノン (172 g, 2.00 mol) のメタノール (500 mL) 溶液に 臭素 (51.5 mL, 1.00 mol) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣をチオ硫酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留して、表題化合物 (72.3 g, 収率 44%) を得た。

沸点 65 °C /3.3 kPa (25 mmHg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.75 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.61 (1H, dq, $J = 18.0, 7.4$ Hz), 2.87 (1H, dq, $J = 18.0, 7.4$ Hz), 4.42 (1H, q, $J = 7.0$ Hz)。

参考例 9 0

2-(2-メトキシフェノキシ)-3-ペンタノン

参考例 8 3 と同様の方法により 2-ブロモ-3-ペンタノンから表題化合物を得た。定量的。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.07 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.51 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.59 (1H, dq, $J = 18.0, 7.4$ Hz), 2.75 (1H, dq, $J = 18.0, 7.4$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.62 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.75-6.99 (4H, m)。

参考例 9 1

1-メトキシ-2-(1-メチル-2-メチレンブトキシ)ベンゼン

参考例 8 4 と同様の方法により 2-(2-メトキシフェノキシ)-3-ペンタノンから表題化合物を得た。収率 79%。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.07 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.50 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.74 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 5.07-5.08 (1H, m), 6.78-6.91 (4H, m)。

参考例 9 2

2-(2-エチル-2-ブテニル)-6-メトキシフェノール

参考例 8 5 と同様の方法により 1-メトキシ-2-(1-メチル-2-メチレンブトキシ)

ベンゼンから表題化合物を得た。収率 97%。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.61 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.04 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.35 (2H, s), 3.88 (3H, s), 5.19 (1H, q, $J = 7.0$ Hz),
5 5.68 (1H, s), 6.69-6.83 (3H, m)。

参考例 9.3

2,2-ジエチル-2,3-ジヒドロ-7-メトキシベンゾフラン

参考例 8 6 と同様の方法により 2-(2-エチル-2-プテニル)-6-メトキシフェノールから表題化合物を得た。収率 86%。

10 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.78 (4H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.01 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.71-6.78 (3H, m)。

参考例 9 4

2,2-ジエチル-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド

15 参考例 8 7 と同様の方法により 2,2-ジエチル-2,3-ジヒドロ-7-メトキシベンゾフランから表題化合物を得た。収率 59%。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.82 (4H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.08 (2H, s), 3.93 (3H, s), 7.30 (1H, br s), 7.31 (1H, br s), 9.79 (1H, s)。

20 参考例 9 5

2,2-ジエチル-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン

参考例 8 8 と同様の方法により 2,2-ジエチル-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボキサルデヒドから表題化合物を得た。定量的。

25 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.77 (4H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.87 (6H, s), 2.99 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.19 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.64 (1H, s)。

参考例 9 6

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ- $\alpha, \alpha, 2, 2$ -テトラメチル-5-ベンゾフランエタンアミン

- 3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸 (5.0 g, 18 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (5.6 g, 20 mmol) と
5 トリエチルアミン (2.8 mL, 20 mmol) のトルエン (100 mL) 混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水ならびに飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に 6 M 塩酸 (30 mL) を加え、60 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、
10 有機物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、表題化合物 (3.6 g、収率 80%) を得た。

油状物。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.58 (2H, s), 3.02 (2H, s), 3.86
15 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.59 (1H, s)。

参考例 97

6-クロロ-N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-3-ピリジンカルボキサミド

- 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ- $\alpha, \alpha, 2, 2$ -テトラメチル-5-ベンゾフランエタンアミン (3.7 g, 15 mmol)、6-クロロニコチン酸クロリド塩酸塩 (3.9 g, 18 mmol)、
20 炭酸水素ナトリウム (4.7 g, 56 mmol)、テトラヒドロフラン (30 mL)、トルエン (60 mL) と水 (30 mL) の混合物を室温で 14.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた。有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (4.9 g、
25 収率 86%) を得た。

融点 118-119 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.97 (2H, s), 3.04 (2H, s), 3.73 (3H, s), 5.72 (1H, br), 6.51 (1H, s), 6.56 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.4Hz),

7.96 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 8.62 (1H, d, J=2.1Hz)。

参考例 9 8

N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-1,6-ジヒドロ-1-(6-メチル-2-キノリニル)-6-オキソ-3-ピリジンカルボキサミド

5 6-クロロ-N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-3-ピリジンカルボキサミド (1.5 g, 3.9 mmol)、6-メチルキノリン 1-オキシド (3.9 g, 24 mmol)、25%臭化水素/酢酸溶液 (1.6 mL) および酢酸 (2.4 mL) のトルエン (13 mL) 溶液を 19.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル 1:1:1 の後 1:1:2) で精製し、ヘキサン-ジイソプロピルエーテルより結晶化し、表題化合物 (1.2 g、収率 59%) を得た。

融点 192-193 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (12H, s), 2.57 (3H, s), 2.92 (2H, s), 3.03 (2H, s), 3.75 (3H, s), 5.60 (1H, br s), 6.54 (2H, d, J=7.4Hz), 6.65 (1H, d, J=9.4Hz), 7.58-7.70 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, d, J=8.4Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, d, J=2.2Hz)。

参考例 9 9

5-(3-シアノフェニル)-1H-テトラゾール-1-酢酸 メチルエステル

3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾニトリル (1.77 g, 10 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶かし、氷冷下で炭酸カリウム (1.65 g, 12 mmol) とプロモ酢酸メチル (1.84 g, 12 mmol) とを加えて室温にもどし 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮し、ヘキサンから再結晶して表記化合物 (1.98 g、収率

81%)を得た。

融点 67-69℃。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.86 (3H, s), 5.51 (2H, s), 7.5-8.6 (4H, m)。

参考例 100

- 5 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-ニトロエテニル)ベンゾフラン
2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド
(17.5 g, 84.9 mmol)、酢酸アンモニウム (4.36 g, 56.6 mmol) のニトロメタン (85
mL) 混合物を 100-105 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルに溶解
し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ
過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して
10 表題化合物 (17.1 g, 収率 81%) を得た。

融点 154-156 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55 (6H, s), 3.08 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.04
(1H, s), 7.51 (1H, d, J = 13.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 13.6 Hz)。

15 参考例 101

N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランニル)エチル]ベン
ズアミド

- 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-ニトロエテニル)ベンゾフラン
(16.3 g, 65.4 mmol) のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に氷冷下水素化リチ
ウムアルミニウム (7.44 g, 0.196 mol) を徐々に加え、4 時間加熱還流した。反
20 応混合物を氷冷し、ハイフロスーパーセル (商品名) (37 g) を加え、酢酸エチル
(100 mL)、次いで水 (15 mL) を滴下した。得られた混合物を同温で 10 分間攪拌
し、ろ過、減圧濃縮して 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラ
ンエタンアミンを含む混合物 (12.9 g) を得た。この 2.22 g をテトラヒドロフ
25 ラン (10 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (1.38 g, 13.0 mmol) の水 (10 mL) 溶
液を加え、氷冷下ベンゾイルクロリド (1.28 mL, 11.0 mmol) を滴下、同温で 20
分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有
機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル

10:1 の後 3:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (929 mg、収率 25%) を得た。

融点 137-138 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (6H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.01 (2H, s), 3.61-3.75 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.08-6.22 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.35-7.55 (3H, m), 7.67-7.75 (2H, m)。

参考例 102

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゾフラン

10 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (20.0 g, 97.0 mmol)、ニトロエタン (7.70 mL, 107 mmol)、ピペリジン (2.00 mL, 20.2 mmol) と酢酸 (5.60 mL, 97.8 mmol) のトルエン (37 mL) の溶液をディーネン-スターク (Dean-Stark) 水分離装置を用いて 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化して、表題化合物 (20.9 g, 収率 82%) を得た。

融点 120-121 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55 (6H, s), 2.50 (3H, s), 3.09 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.96 (1H, s), 8.08 (1H, s)。

参考例 103

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-α,2,2-トリメチル-5-ベンゾフランエタンアミン

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゾフラン (10.9 g, 41.4 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (3.35 g, 88.3 mmol) を 0 °C で徐々に加えた。反応液を 0 °C で 15 分間攪拌した後、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水を徐々に加え、不溶物を濾去した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (9.00 g, 収率 92%) を得た。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (3H, d, J=6.4Hz), 1.50 (6H, s), 2.40 (1H, dd, J=13.2, 8.4Hz), 2.66 (1H, dd, J=13.2, 5.2Hz), 3.01 (2H, s), 3.07-3.17 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.59 (1H, s)。

参考例 104

- 5 N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン-1-メチルエチル)-ベンズアミド]

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-α,2,2-トリメチル-5-ベンゾフランエタンアミン (3.00 g, 12.7 mmol)、トリエチルアミン (2.10 mL, 15.1 mmol) のテトラヒドロフラン (50.0 mL) と酢酸エチル (50.0 mL) の溶液にベンゾイルクロリド (1.50 mL, 12.9 mmol) を 0 °C で滴下した。反応液を室温で 4 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、表題化合物 (1.94 g, 収率 45%) を得た。

- 15 融点 141-142 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, d, J=6.6Hz), 1.50 (6H, s), 2.76 (1H, dd, J=13.4, 7.0Hz), 2.88 (1H, dd, J=13.8, 5.6Hz), 3.00 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.34-4.48 (1H, m), 5.93 (1H, br), 6.58 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.37-7.53 (3H, m), 7.71 (2H, dd, J=8.6, 2.0Hz)。

- 20 参考例 105

N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン-1-メチルエチル)-4-ピリジンカルボキサミド]

参考例 97 と同様の方法により、2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-α,2,2-トリメチル-5-ベンゾフランエタンアミンとイソニコチノイルクロリド塩酸塩から表題化合物を得た。収率 75%。

- 25

融点 159-160 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, d, J=6.6Hz), 1.51 (6H, s), 2.71-2.93 (2H, m), 3.00 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.34-4.47 (1H, m), 6.00 (1H, br d, J=8.4Hz), 6.56 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.52-7.55 (2H, m), 8.71-8.74 (2H, m)。

参考例 106

2-(ベンゾイルアミノ)-3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランニル)-2-プロパン酸 メチルエステル

- 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド
5 (12.8 g, 62.1 mmol)、馬尿酸 (12.2 g, 68.1 mmol) および酢酸ナトリウム (5.60 g, 68.3 mmol) の無水酢酸 (65 mL) 懸濁液を 100 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルを加え、結晶をろ取して 4-[(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランニル)メチレン]-2-フェニル-5(4H)-オキサゾロンを含む混合物 (16.9 g) を得た。また、母液を濃縮し、結晶
10 をジイソプロピルエーテルで洗浄して同混合物 (3.72 g) を得た。これらをメタノール (100 mL) に懸濁し、炭酸ナトリウム (0.20 g, 1.9 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-水に分配した。水層を分離し、有機層を水洗、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (10.5 g、収率 44%) を得た。

- 15 融点 184-186 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (6H, s), 2.99 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.00 (2H, s), 7.43-7.64 (4H, m), 7.67 (1H, br s), 7.86-7.95 (2H, m)。

参考例 107

- α-(ベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン
20 ンプロパン酸 メチルエステル

- 2-(ベンゾイルアミノ)-3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランニル)-2-プロパン酸 メチルエステル (11.5 g, 30.2 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (50% 含水量) (1.2 g) を加え、水素雰囲気下、50 °C で 4 時間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得
25 られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 (10.1 g、収率 87%) を得た。

融点 160-162 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (6H, s), 2.98 (2H, s), 3.15 (1H, dd, J = 13.9, 5.1 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 13.9, 5.9 Hz), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.04 (1H, dt,

$J = 7.5, 5.5 \text{ Hz}$), 6.48 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.59 (1H, br d, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.36–7.57 (3H, m), 7.71–7.79 (2H, m)。

参考例 108

2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸
5 メチルエステル

5-ヨードアントラニル酸メチル (2.78 g, 10.0 mmol) およびトリエチルアミン
(4.2 mL, 30 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液に [1,1'-ビス(ジフェニル
ホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体 (82 mg,
0.10 mmol) を加え、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (3.7 mL,
10 25 mmol) を滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 °C で 14 時間攪拌し
た。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水お
よび飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、シリカゲルを通してろ過 (酢酸エチルで
溶出)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/
酢酸エチル 5:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物
15 (1.45 g、収率 52%) を得た。

融点 110–112 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (12H, s), 3.86 (3H, s), 5.96 (2H, br s), 6.63 (1H, d,
 $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5 \text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J = 1.5 \text{ Hz}$)。

参考例 109

20 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 エチルエ
ステル

4-ヨード安息香酸エチル (2.76 g, 10.0 mmol) およびトリエチルアミン (4.2 mL,
30 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液に [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィ
ノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体 (82 mg, 0.10 mmol)
25 を加え、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (3.2 mL, 22 mmol) を
滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 °C で 14 時間、100 °C で 3 時間
攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層
を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-シリカゲルを通
して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 20:1）に供して表題化合物（2.26 g、収率 82%）を得た。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.36 (12H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

参考例 110

β-(ベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランプロパノール

α-(ベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランプロパン酸 メチルエステル (3.84 g、10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (90%) (1.26 g、30 mmol) を加えた。得られた混合物を加熱還流しながらメタノール (5 mL) を 30 分間かけて滴下、さらに 5 分間加熱還流した。反応混合物を放冷し、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (2.65 g、収率 75%) を得た。

融点 155-158 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (6H, s), 2.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, s), 3.66-3.87 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.20-4.38 (1H, m), 6.37-6.48 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.35-7.55 (3H, m), 7.65-7.73 (2H, m)。

20 参考例 111

酢酸 2-(ベンゾイルアミノ)-3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランニル)プロピルエステル

β-(ベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランプロパノール (3.13 g、8.81 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (108 mg、0.884 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (1.84 mL、13.2 mmol) および無水酢酸 (1.16 mL、12.3 mmol) を滴下し、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (3.26 g、収率 93%) を得た。

融点 141-142 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.79 (1H, dd, J = 13.7, 8.3 Hz),
2.93-3.05 (1H, m), 3.00 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.15 (1H, dd, J = 11.4, 4.1
Hz), 4.28 (1H, dd, J = 11.4, 6.2 Hz), 4.47-4.64 (1H, m), 6.43 (1H, br d, J
= 8.4 Hz), 6.61 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.38-7.57 (3H, m), 7.70-7.78 (2H, m)。

参考例 1.1.2

N-[3'-(1,2,3,4,8,9-ヘキサヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-
h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド

参考例 10 と同様の方法により N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-
イル]アセトアミドから表題化合物を得た。収率 84%。

融点 162-165 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.85
(1H, d, J = 15.8 Hz), 2.20 (3H, s), 2.47 (1H, d, J = 15.8 Hz), 2.56 (1H, d,
J = 15.4 Hz), 2.83 (1H, d, J = 15.4 Hz), 3.87 (3H, s), 5.00 (1H, s), 6.50
(1H, s), 7.15-7.66 (9H, m)。

参考例 1.1.3

3-シアノ-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジニル)ベンズアミド

3-シアノ安息香酸 (2.71 g, 18.4 mmol) および塩化チオニル (10 mL) の混合物
を 1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣にトルエンを加えて再び減
圧濃縮した。4-アミノ-3,5-ジクロロピリジン (2.50 g, 15.3 mmol) のテトラヒ
ドロフラン (30 mL) 懸濁液を氷冷し、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (1.34 g,
36.7 mmol) を加えて、さらに、先に調製した濃縮残渣を加えた。混合物を室温で
2 時間攪拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、
減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.45 g,
収率 11%) を得た。母液を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (酢酸エチル/メタノール 19:1) に供した後、酢酸エチル-ヘキサンから
再結晶し、表題化合物 (0.66 g, 収率 15%) をさらに得た。

融点 242-244 °C。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=1.4, 8.0$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=1.4, 8.0$ Hz), 8.49 (1H, s), 8.58 (2H, s), 10.24 (1H, br s)。

参考例 1 1 4

5 3-シアノ-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニル)ベンズアミド

3-シアノ-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジニル)ベンズアミド (1.06 g, 3.78 mmol) および m-クロロ過安息香酸 (70%) (2.80 g, 11.3 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下、50 $^{\circ}\text{C}$ で 15 時間攪拌した。反応液に水およびチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 49:1 から 23:2) に供した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.88 g, 収率 79%) を得た。

融点 234-235 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.26 (2H, s), 8.32 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.47 (1H, s), 10.16 (1H, br s)。

参考例 1 1 5

1-(7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン)-2-メチル-1-プロパノール

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (30.0 g, 0.136 mol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を氷冷し、これに 2-ブロモプロパン (25.1 g, 0.204 mol) およびマグネシウム (4.97 g, 0.204 mol) から調製したグリニャール試薬のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、表題化合物 (29.8 g, 収率 83%) を得た。

融点 100-101 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.77 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.42 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.51 (6H, s), 1.77 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 1.80-1.99 (1H, m), 3.00 (2H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 7.2 Hz), 6.70 (2H,

s)。

参考例 116

1-エトキシ-2-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン

- 2-エトキシフェノール (5.00 g, 36.2 mmol)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン
5 (3.93 mL, 39.8 mmol)、炭酸カリウム (5.75 g, 41.6 mmol) およびヨウ化カリウム (0.60 g, 3.62 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (25 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下、90 °C で 1.5 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、減圧濃縮して、表題化合物 (5.90 g, 収率 85%) を得た。

10 油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.84 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.50 (2H, s), 4.97 (1H, s), 5.10 (1H, s), 6.88-6.91 (4H, m)。

参考例 117

2-エトキシ-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール

- 15 1-エトキシ-2-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン (5.80 g, 30.2 mmol) の *N,N*-ジエチルアニリン (12 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、205 °C で 3.5 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後に氷冷し、2 M 塩酸 (39 mL) を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後減圧濃縮して、表題化合物 (5.60 g, 収率 97%) を得た。

20 油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.75 (3H, s), 3.36 (2H, s), 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.69 (1H, s), 4.80 (1H, s), 6.65-6.79 (3H, m)。

参考例 118

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチルベンゾフラン

- 25 2-エトキシ-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール (5.50 g, 28.6 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (3.99 mL, 31.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下、混合物を 100 °C で 1.5 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、ヘキサンで抽出した。抽出液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、減圧濃縮した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 97:3 から 19:1）に供し、表題化合物（2.90 g、収率 53%）を得た。

油状物。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51 (6H, s), 3.02 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.71-6.78 (3H, m).

参考例 1.1.9

5-ブromo-7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチルベンゾフラン

- 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチルベンゾフラン（10.0 g、52.0 mmol）のトルエン（50 mL）溶液を -40 °C に冷却し、臭素（8.72 g、54.6 mmol）を滴下した。
- 10 反応液を同温度で 20 分間攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ヘキサンで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 19:1）に供し、表題化合物（13.6 g、収率 96%）を得た。

融点 55-58 °C（ペンタン）。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50 (6H, s), 3.00 (2H, s), 4.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.83-6.85 (1H, m), 6.86-6.88 (1H, m).

参考例 1.2.0

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゾフラン

- 20 5-ブromo-7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチルベンゾフラン（3.60 g、13.3 mmol）のテトラヒドロフラン（30 mL）溶液を -78 °C に冷却し、1.57 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液（9.30 mL、14.6 mmol）を滴下して、混合物を同温度で 15 分間攪拌した。これにヨウ化銅（I）（1.39 g、7.32 mmol）を加え、混合物を氷冷下で 15 分間攪拌した。混合物を -40 °C に冷却した後 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン（1.44 mL、14.6 mmol）を滴下し、氷冷下で 15 分間攪拌した。反応液に
- 25 水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 19:1）に供し、表題化合物（2.34 g、収率 71%）を得た。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.50 (6H, s), 1.68 (3H, s), 2.99 (2H, s), 3.22 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.73 (1H, s), 4.78 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.58 (1H, s)。

参考例 1 2 1

5 3-シアノ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

塩酸メチルアミン (1.67 g, 24.8 mmol) のピリジン (6 mL) 懸濁液に氷冷下、3-シアノベンゼンスルホニルクロリド (5.00 g, 24.8 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、1 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 塩酸、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗

10 浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、表題化合物 (4.49 g、収率 92%) を結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.73 (3H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.51 (1H, br), 7.69 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.00 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.17 (1H, t, $J = 1.5$ Hz)。

15 参考例 1 2 2

N-[3-[(3-シアノベンゼン)スルホニル]アミノ]フェニル]アセトアミド

3'-アミノアセトアニリド (745 mg, 4.96 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.76 mL, 5.46 mmol) および 3-シアノベンゼンスルホニルクロリド (1.00 g, 4.96 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。

20 反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:2) に供し、表題化合物 (1.39 g、収率 89%) を結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.23 (3H, s), 6.97-7.03 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.51-7.64 (2H, m), 7.73-7.81 (2H, m), 7.96-8.10 (2H, m)。

25

参考例 1 2 3

2-[(3-シアノベンゼン)スルホニル]アミノ]アセトアミド

3-シアノベンゼンスルホニルクロリド (538 mg, 2.67 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液にグリシンアミド塩酸塩 (301 mg, 2.67 mmol) を加え、室温で 1 時間、60 $^{\circ}\text{C}$

で 2 時間、90 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、表題化合物 (180 mg、収率 28%) を結晶として得た。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.57 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.25 (1H, br s), 7.00 (1H, br s), 7.68 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 7.8$, 1.4 Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 7.8$, 1.4 Hz), 8.14 (1H, t, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 124

- 10 3-シアノ-N-(ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

- 3-アミノヘキサヒドロ-2H-アゼピン-2-オン (305 mg, 2.38 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) および 3-シアノベンゼンスルホニルクロリド (400 mg, 1.98 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水およびジイソプロピルエーテルを注ぎ、析出した結晶をろ取、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (360 mg、収率 62%) を結晶として得た。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34-1.90 (4H, m), 2.02-2.16 (2H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 5.99 (1H, br s), 6.25 (1H, br s), 7.65 (1H, dd, $J = 8.4$, 7.8 Hz), 7.84 (1H, ddd, $J = 7.8$, 1.6, 1.4 Hz), 8.04 (1H, ddd, $J = 8.4$, 1.6, 1.4 Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 1.6$, 1.4 Hz)。

参考例 125

- 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランアセトニトリル
カリウム tert-ブトキシド (11.8 g, 105 mmol) をジメトキシエタン (75 mL) に懸濁して -70 °C 以下に冷やし、トルエンルホニルメチルイソシアニド (10.2 g, 52.5 mmol) を加える。-70 °C 以下で 30 分間かき混ぜ、2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサリド (10.4 g, 50 mmol) のジメトキシエタン (25 mL) 溶液を 10 分間で滴下した。-70 °C 以下で 30 分間かき混ぜ、メタノール (75 mL) を加えて室温までゆっくり戻し、さらに 2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に氷水を加えて酢酸エチルで 2 回抽

出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテル加えて、析出した結晶をろ過して集め、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥して表記化合物 (6.85 g、収率 63%) を得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.51 (6H, s), 3.03 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.66 (1H, s), 6.74 (1H, s)。

参考例 1 2 6

2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロパンニトリル

- 10 60% 油性水素化ナトリウム (2.92 g, 73 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (75 mL) に懸濁して氷冷下で 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランアセトニトリル (7.95 g, 36.5 mmol) を少しずつ加えた。室温で 30 分間かき混ぜ、再び氷冷下でヨードメタン (13 g, 92 mmol) を 5 分間で滴下した。室温で 3 時間かき混ぜ、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (5:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (8.6 g、収率 96%) を得た。

油状物。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.52 (6H, s), 1.71 (6H, s), 3.04 (2H, s), 3.90 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.87 (1H, s)。

参考例 1 2 7

2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロパンアミド

- 25 2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロパンニトリル (8.6 g, 35 mmol) をメタノール (105 mL) に溶かし、氷冷下で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (52 mL) と 30% 過酸化水素水溶液 (7.94 mL) を加えて室温で 18 時間攪拌した。減圧下メタノールを留去して、残留物を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、

ろ過、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて結晶化させて表記化合物 (7.73 g、収率 84%) を得た。

融点 112-113 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (6H, s), 1.56 (6H, s), 3.03 (2H, s), 3.87 (3H, s), 5.30 (1H, br), 5.45 (1H, br), 6.73 (1H, s), 6.81 (1H, s)。

参考例 1-2-8

N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド

窒素ガス気流中で水素化リチウムアルミニウム (0.285 g, 7.5 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 懸濁液に 2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロパンアミド (0.791 g, 3 mmol) を加える。室温で 30 分間かき混ぜ、さらに 1 時間加熱還流した。氷冷下で酢酸エチル (15 mL) を加えて 30 分間かき混ぜ、氷水 (15 mL) を加え、セライトを用いて不溶物を除き、ろ液を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶かし氷冷下でピリジン (0.73 mL, 9 mmol) とベンゾイルクロリド (0.53 mL, 4.5 mmol) を加えて室温で 15 時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加えて水と塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (3:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮し表記化合物 (0.572 g、収率 53%) を得た。ジエチルエーテル/ヘキサン (1:1) から再結晶した。

融点 109-110 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (6H, s), 1.53 (6H, s), 3.04 (2H, s), 3.61 (2H, d, J=6 Hz), 3.88 (3H, s), 5.80 (1H, br), 6.76 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.3-7.7 (5H, m)。

参考例 1 2 9

3-シアノ-N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド

窒素ガス気流中で水素化リチウムアルミニウム (0.475 g, 12.5 mmol) のテトラ

- ヒドロフラン (33 mL) 懸濁液に 2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン-2-メチルプロパンアミド (1.32 g, 5 mmol) を加える。室温で 30 分間かき混ぜ、さらに 1 時間加熱還流する。氷冷下で酢酸エチル (25 mL) を加えて 30 分間かき混ぜ、氷水 (15 mL) を加え、セライトを用いて不溶物を除き、ろ液を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶かし、テトラヒドロフラン (10 mL) 中で 3-シアノ安息香酸 (0.883 g, 6 mmol) と N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.892 g, 5.5 mmol) とを室温で 30 分間かき混ぜて調製した活性エステル溶液中に加えて室温で 15 時間かき混ぜた。
- 10 反応液に酢酸エチル (33 mL) を加えて水と塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮し表記化合物 (0.955 g, 収率 50%) を得た。

油状物。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (6H, s), 1.52 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.62 (2H, d, J=6 Hz), 3.88 (3H, s), 5.80 (1H, br), 6.75 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.4-8.0 (4H, m)。

参考例 130

- 20 [[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-メチルプロピル]アミノ]オキソ酢酸 エチルエステル

- 窒素ガス気流中で水素化リチウムアルミニウム (0.285 g, 7.5 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 懸濁液に 2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン-2-メチルプロパンアミド (0.791 g, 3 mmol) を加える。室温で 30 分間かき混ぜ、さらに 1 時間加熱還流した。氷冷下で酢酸エチル (15 mL) を加えて 30 分間かき混ぜ、氷水 (15 mL) を加え、セライトを用いて不溶物を除き、ろ液を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶かし氷冷下でピリジン (0.73 mL, 9 mmol) とクロログリオキシル酸エチル (0.615 g, 4.5 mmol) を加えて室温で 15 時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチ
- 25

ル (20 mL) を加えて水と塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮し表記化合物 (0.51 g、収率 49%) を得た。

5 油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.34 (6H, s), 1.52 (6H, s), 3.03 (2H, s), 3.48 (2H, d, $J=6$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J=7$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.92 (1H, br)。

参考例 1 3 1

10 3-プロモ-N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド

2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロパンアミド (1.00 g、3.80 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に氷冷下水素化リチウムアルミニウム (80%) (0.36 g、7.6 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、ハーフロスーパーセル (商品名) (1.5 g) を加え、酢酸エチル (1 mL) および水 (0.5 mL) をゆっくり滴下、酢酸エチルを加えて懸濁させた後ろ過、減圧濃縮して 2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロパンアミンを得た。

これをテトラヒドロフラン (8 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.64 mL、4.6 mmol) を加えた。得られた混合物を氷冷し、3-プロモベンゾイルクロリド (0.55 mL、4.2 mmol) を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (1.41 g、収率 86%) を得た。

25 融点 157-163 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (6H, s), 1.53 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.58 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 3.89 (3H, s), 5.65-5.80 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.21-7.31 (1H, m), 7.51 (1H, dt, $J=7.8, 2.5$ Hz), 7.59 (1H, ddd, $J=7.8, 2.0, 1.1$ Hz), 7.73 (1H, t, $J=1.8$ Hz)。

参考例 1 3 2

(4-ヨードフェニル)カルバミン酸 フェニルメチルエステル

4-ヨードアニリン (4.38 g, 20.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に炭酸ナトリウム (2.65 g, 25.0 mmol) の水 (15 mL) 溶液を加え、氷冷下クロロギ酸ベンジル (3.1 mL, 22 mmol) を滴下、同温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (4.71 g、収率 67%) を得た。

10 融点 132-134 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.20 (2H, s), 6.64 (1H, br s), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.33-7.45 (5H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

参考例 1 3 3

15 [4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル

(4-ヨードフェニル)カルバミン酸 フェニルメチルエステル (6.50 g, 18.4 mmol) およびトリエチルアミン (7.7 mL, 55 mmol) の 1,4-ジオキサン (35 mL) 溶液に [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体 (150 mg, 0.184 mmol) を加え、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (5.9 mL, 41 mmol) を滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、85 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 4:1) に供して表題化合物 (5.47 g、収率 84%) を得た。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (12H, s), 5.20 (2H, s), 6.76 (1H, br s), 7.25-7.52 (7H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

参考例 1 3 4

N-[3'-(1,2,3,4,8,9-ヘキサヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

参考例 10 と同様の方法により N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミドから表題化合物を得た。収率 88%。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.85 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.48 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 2.57 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 2.83 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.87 (3H, s), 5.00 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.30-7.60 (8H, m)。

参考例 135

3'-(1,2,3,4,8,9-ヘキサヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン

参考例 10 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミンから表題化合物を得た。収率 91%。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.18 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.87 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 2.43-2.60 (2H, m), 2.82 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.72 (2H, br s), 3.87 (3H, s), 4.98 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (1H, dt, $J = 7.3, 1.5$ Hz), 7.25-7.47 (5H, m)。

参考例 136

3-シアノ-N-メチルベンズアミド

3-シアノ安息香酸 (2.00 g, 13.6 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を氷冷し、これに N,N'-カルボニルジイミダゾール (2.42 g, 15.0 mmol) を加え、混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した。混合物に 40% メチルアミン/メタノール溶液 (2 mL) を加え、さらに 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1M 塩酸、1M 水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化

し、表題化合物 (1.66 g、収率 76%) を得た。

融点 132-133 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.04 (3H, d, J=4.8 Hz), 6.33 (1H, br s), 7.58 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.00-8.08 (2H, m)。

5 参考例 1 3 7

2,3-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン

参考例 1 と同様の方法により、4-ヒドロキシ-2,3-ジメトキシベンズアルデヒドから 4-ヒドロキシ-2,3-ジメトキシ-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド
10 を得た。これを参考例 3 と同様の方法により、2,3-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒドとし、参考例 5 と同様の方法により表題化合物に導いた。収率 48%。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (6H, s), 1.79 (3H, d, J = 1.2 Hz), 1.89 (3H, d, J =
15 1.2 Hz), 2.97 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.22 (1H, s), 6.69 (1H, s)。

参考例 1 3 8

1-(1,2,3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ
ロ[2,3-h]イソキノリン-2-イル)エタノン

20 1,2,3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ
ロ[2,3-h]イソキノリン (503 mg, 1.49 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液
にトリエチルアミン (0.23 mL, 1.64 mmol) およびアセチルクロリド (0.12 mL,
1.64 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エ
チルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸
25 マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。析出した結晶をろ取、ジエチルエ
ーテルで洗浄し、表題化合物 (380 mg、収率 67%) を得た。

融点 193-195 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.17
(1H, d, J = 14.6 Hz), 2.54 (1H, d, J = 14.6 Hz), 2.27 (3H, s), 3.12 (2H, s),

3.88 (3H, s), 5.81 (1H, br s), 6.56 (1H, s), 7.03 (5H, m)。

参考例 139

フェニル(1,2,3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-2-イル)メタノン

- 5 1,2,3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (420 mg, 1.24 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.19 mL, 1.37 mmol) およびアセチルクロリド (0.16 mL, 1.37 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸
- 10 マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。析出した結晶をろ取、ヘキサンで洗浄し、表題化合物 (415 mg, 収率 76%) を得た。

融点 190-225 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.75 (3H, s), 2.29 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.60 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.71 (2H, s), 3.92 (3H, s),
- 15 5.85 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.27 (3H, m), 7.36 (5H, m)。

実施例 1

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 20 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (2.09 g, 9.00 mmol) およびベンゾニトリル (1.24 g, 12.0 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に 10 °C で濃硫酸 (1.0 mL) を滴下し、室温で 40 分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナト
- 25 リウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 15:1 の後、10:1) に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.55 g, 収率 51%) を得た。

融点 128-129 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 2

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-(1-ナフチル)フロ
5 [2, 3-h]イソキノリン

実施例 1 と同様の方法により、1-ナフトニトリルを用いて表題化合物を得た。収率
49%。

融点 162-164 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.29 (1H, d, J
10 = 16.3 Hz), 1.46 (3H, s), 1.91 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.78 (1H, d, J = 15.6
Hz), 2.90 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.93 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.30-7.55 (4H,
m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.81-7.91 (2H, m)。

実施例 3

4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキ
15 ノリン-1-イル)フェノール

実施例 1 と同様の方法により 4-シアノフェノールを用いて表題化合物を得た。収
率 48%。

融点 236-239 °C (メタノール-ジイソプロピルエーテル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.92
20 (3H, s), 6.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

実施例 4

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-3, 3, 8, 8-テトラメ
チルフロ[2, 3-h]イソキノリン

実施例 1 と同様の方法により 4-メトキシベンゾニトリルを用いて表題化合物を
25 得た。収率 49%。

融点 151-152 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.85
(3H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (2H, d,
J = 8.8 Hz)。

実施例 5

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-(2-メトキシフェニル)-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

5 実施例 1 と同様の方法により 2-メトキシベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 51%。

融点 124-125 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.42 (3H, s), 2.07 (1H, d, J = 16.2 Hz), 2.17 (1H, d, J = 16.2 Hz), 2.61 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.83 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.68 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.85
10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (1H, td, J = 7.5, 1.0 Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, ddd, J = 8.3, 7.6, 1.9 Hz)。

実施例 6

(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-1-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

15 実施例 1 と同様の方法により 3,4-ジメトキシベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 42%。

融点 121-122 °C (ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz),
20 6.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz)。

実施例 7

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(フェニルメチル)フロ[2,3-h]イソキノリン

25 実施例 1 と同様の方法によりフェニルアセトニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 16%。

融点 77-79 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.65 (2H, s), 3.06 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.01 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.06-7.27 (5H, m)。

実施例 8

フェニル(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)メタノン

実施例7において目的物をろ過した後の母液を減圧濃縮し、残渣を室温で放置後ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物を得た。収率 7.8%。

融点 135-137 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.66 (2H, s), 2.75 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.42-7.53 (2H, m), 7.56-7.67 (1H, m), 7.96-8.02 (2H, m)。

10 実施例9

1-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例1と同様の方法により 4-シアノビフェニルを用いて表題化合物を得た。収率 33%。

15 非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.32 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.32-7.52 (5H, m), 7.60-7.69 (4H, m)。

実施例10

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(4-メチルフェニル)フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例1と同様の方法により 4-メチルベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 51%。

融点 158-161 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.39 (3H, s), 2.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.32 (2H, m)。

実施例11

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(2-メチルフェニル)フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 1 と同様の方法により 2-メチルベンゾニトリルを用いて表題化合物の遊離塩基を得た。これをメタノールに溶解し、10% 塩化水素/メタノール溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物を得た。収率 54%。

非晶質。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.56 (3H, s), 2.01 (2H, s), 2.21 (3H, s), 2.92 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.15-7.48 (4H, m)。

実施例 1 2

- 10 1-(4-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法により 4-ブロモベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 40%。

融点 140-145 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

- 15 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (6H, s), 1.43 (6H, s), 2.25 (2H, s), 3.15 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

実施例 1 3

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-(3-メトキシフェニル)-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

- 20 実施例 1 1 と同様の方法により 3-メトキシベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 49%。

非晶質。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (6H, s), 1.48 (6H, br s), 2.30 (2H, s), 2.86 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.67 (1H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, br s), 7.35 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)。

実施例 1 4

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-1,3,3,8,8-ペンタメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラ

ン (697 mg, 3.00 mmol) のアセトニトリル (0.9 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (0.45 mL) を滴下、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和し酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (431 mg、収率 53%) を得た。

融点 112-113 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (6H, s), 1.53 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.58 (2H, s), 3.27 (2H, s), 3.90 (3H, s), 6.53 (1H, s)。

実施例 1 5

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-(4-ピリジニル) フロ[2, 3-h]イソキノリン

4-シアノピリジン (312 mg, 3.00 mmol) のトルエン (1.5 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (1.2 mL) を滴下した。氷浴を取り除き、2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロベニル) ベンゾフラン (697 mg, 3.00 mmol) のトルエン (0.5 mL) 溶液を加え、80 °C で 45 分間攪拌した。反応混合物に氷を加え、水とトルエンで希釈した。有機層を分離し、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (294 mg、収率 29%) を得た。

融点 173-175 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.67 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

実施例 1 6

1-(2-フルオロフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 1 5 と同様の方法により 2-フルオロベンゾニトリルを用いて表題化合物

の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、0.8 M 塩化水素/メタノール溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物を得た。収率 50%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.81 (3H, s), 2.20 (1H, d, J = 17.0 Hz), 2.32-2.45 (1H, m), 2.95 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.18 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.02 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.15-7.28 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59-7.76 (2H, m)。

実施例 17

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-ピリジニル)フロ[2,3-h]イソキノリン

3-シアノピリジン (312 mg, 3.00 mmol) のトルエン (1 mL) および酢酸 (1 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (0.60 mL)、次いで 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (697 mg, 3.00 mmol) のトルエン (0.5 mL) 溶液を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (301 mg、収率 30%) を得た。

融点 113-114 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.34 (1H, ddd, J = 7.7, 4.9, 0.8 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 7.7, 1.9 Hz), 8.63 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz)。

実施例 18

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(2-ピリジニル)フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 17 と同様の方法により 2-シアノピリジンを用いて表題化合物を得た。収率 27%。

融点 146-147 °C (ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.15 (2H, s), 2.73 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.33 (1H, ddd, J = 7.6, 4.9, 1.4 Hz), 7.56-7.63 (1H, m), 7.99 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 8.63 (1H, ddd, J = 4.9, 1.8, 1.0 Hz)。

実施例 19

- 5 1-(4-フルオロフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 17 と同様の方法により 4-フルオロベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 44%。

融点 131-132 °C (ヘキサン)。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 8.8, 5.4 Hz)。

実施例 20

- 15 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 17 と同様の方法により 3-ブロモベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 51%。

融点 108-109 °C (ヘキサン)。

- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.52 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.57 (1H, t, J = 1.6 Hz)。

実施例 21

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

- 25 実施例 17 と同様の方法により 4-シアノベンゼンスルホンアミドを用いて表題化合物を得た。収率 55%。

融点 153-168 °C (分解) (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.4

Hz)。

実施例 2 2

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 5 実施例 1 7 と同様の方法により 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランおよびベンゾニトリルから表題化合物を得た。収率 65%。

ガム状。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.17
10 (2H, s), 2.67 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.60 (1H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 2 3

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 実施例 1 7 と同様の方法により 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-
15 メチル-1-プロペニル)ベンゾフランおよび 4-メトキシベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 55%。

融点 140-142 °C (ヘキサン)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.26
(2H, s), 2.65 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.59 (1H, s),
20 6.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

実施例 2 4

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

- 3-シアノ安息香酸メチル (2.42 g, 15.0 mmol) のトルエン (15 mL) および酢酸
25 (8 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (1.8 mL)、次いで 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (3.49 g, 15.0 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、酢酸ナトリウム (6.69 g, 81.6 mmol) を含む水溶液を加えたあと、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水洗、1 M 塩酸で 3 回抽出

- した。合わせた水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1）に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題
- 5 化合物（2.18 g、収率 37%）を得た。

融点 137-138 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.48 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.62 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.05-8.12 (2H, m)。

10 実施例 2 5

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

実施例 2 4 と同様の方法により 4-シアノ安息香酸メチルを用いて表題化合物を得た。収率 48%。

- 15 融点 150-152 °C (ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

実施例 2 6

- 20 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

実施例 2 4 と同様の方法により 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランおよび 4-シアノ安息香酸メチルから表題化合物を得た。収率 43%。

- 25 融点 81-85 °C (ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.15 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.3$ Hz)。

実施例 2 7

4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン

- N-(4-シアノフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (6.43 g, 30.0 mmol) のトルエン (30 mL) および酢酸 (15 mL) 懸濁液に氷冷下濃硫酸 (3.6 mL)、次いで 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (10.5 g, 45.2 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水と少量のメタノールを加え、有機層を分離、水層をジイソプロピルエーテルで洗浄、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮した。残渣をエタノール (30 mL) に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL, 30 mmol) を加え、40 分間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、エタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (6.32 g, 収率 60%) を得た。

融点 192-195 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.36 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.45-3.95 (2H, br), 3.91 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.68 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz)。

20 実施例 28

3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン

- 3-アミノベンゾニトリル (9.48 g, 80.2 mmol) のトルエン (100 mL) および酢酸 (80 mL) 溶液を氷冷し、濃硫酸 (16 mL) を滴下、次いで 1-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラン-2-メチル-1-プロパノール (22.1 g, 88.3 mmol) を少しずつ加えた。得られた混合物を 85 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物にエタノール (160 mL) を滴下し、同温で 45 分間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離、有機層を水で抽出した。合わせた水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水洗した

後、10% 酢酸水溶液で2回抽出した。合わせた水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 4:1 の後 1:1）に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物（12.7 g、収率 45%）を得た。

融点 131-134 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, br s), 1.33 (6H, s), 2.33 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.69 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.66-6.77 (3H, m), 7.09-7.19 (1H, m)。

10 (別途合成法)

酢酸 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロピルエステル (907 mg, 3.10 mmol) および 3-アミノベンゾニトリル (440 mg, 3.72 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を 85 °C に加熱し、濃硫酸 (0.56 mL) の酢酸 (3 mL) 溶液を滴下、同温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にエタノール (6 mL) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を氷冷し、水を加え水層を分離、有機層を水で抽出した。合わせた水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水洗した後、10% 酢酸水溶液で2回抽出した。合わせた水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (373 mg、収率 34%) を得た。

実施例 29

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (351 mg, 1.00 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、0.8 M 塩化水素/メタノール (3 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (401 mg、収率 95%) を得た。

融点 176-180 °C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.26 (6H, br s), 1.43 (6H, s), 2.23–2.38 (2H, m), 3.15 (2H, br s), 3.94 (3H, s), 6.80–7.22 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.30–7.48 (1H, m)。

実施例 3 0

- 5 N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ペンゼンアミン (351 mg, 1.00 mmol) およびトリエチルアミン (0.17 mL, 1.2 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に氷冷下アセチルクロ
10 リド (78 μL , 1.1 mmol) を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (305 mg、収率 78%) を得た。

- 15 融点 246–247 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13 (6H, s), 1.21 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.62 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.80 (1H, s), 6.96–7.04 (1H, m), 7.31 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.55–7.67 (2H, m), 9.99 (1H, br s)。

実施例 3 1

- 20 2,2,2-トリフルオロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

実施例 3 0 と同様の方法により無水トリフルオロ酢酸を用いて表題化合物を得た。
収率 86%。

融点 241–242 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル)。

- 25 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.14 (6H, s), 1.21 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.17–7.25 (1H, m), 7.45 (1H, t; $J = 7.7$ Hz), 7.65–7.78 (2H, m), 11.31 (1H, br s)。

実施例 3 2

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ

ソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

実施例 30 と同様の方法により 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミンおよびメタンスルホニルクロリドから表題化合物を得た。収率 58%。

- 5 融点 245-247 °C (エタノール)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (6H, br s), 1.33 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.71 (2H, s), 2.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.15 (1H, dt, $J = 6.3, 1.9$ Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.26-7.40 (2H, m)。

実施例 33

- 10 2,2,2-トリフルオロ-N-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

実施例 30 と同様の方法により 4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミンと無水トリフルオロ酢酸から表題化合物を得た。収率 89%。

- 15 融点 117-123 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.39 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.30-8.60 (1H, br)。

実施例 34

- 20 N-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

実施例 30 と同様の方法により 4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミンとアセチルクロリドから表題化合物を得た。収率 90%。

- 25 融点 119-123 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (1H, br s), 7.54 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

実施例 35

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニルカルバミド酸 フェニルエステル

実施例 30 と同様の方法によりクロロギ酸フェニルを用いて表題化合物を得た。

収率 88%。

5 融点 155-164 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.69 (2H, br s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.05-7.11 (1H, m), 7.13-7.57 (9H, m)。

実施例 36

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ベンズアミド

10

実施例 30 と同様の方法によりベンゾイルクロリドを用いて表題化合物を得た。

収率 93%。

融点 124-130, 174-176 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (6H, br s), 1.33 (6H, s), 2.35 (2H, s), 2.65 (2H, s),
15 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.12 (1H, dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.41-7.60 (4H, m), 7.82-7.98 (3H, m), 8.26 (1H, br s)。

実施例 37

2-クロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

20 実施例 30 と同様の方法によりクロロアセチルクロリドを用いて表題化合物を得た。収率 86%。

融点 205-207 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.68 (2H, s),
25 3.92 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.61 (1H, s), 7.12-7.19 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 7.73-7.80 (1H, m), 8.37 (1H, br s)。

実施例 38

2-(メチルチオ)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

2-クロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ

- [2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド (2.20 g, 5.15 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 懸濁液に 15% メチルメルカプタンナトリウム塩水溶液 (3.1 g, 6.6 mmol) をゆっくり滴下し、60 °C で 40 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗淨、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (1.92 g, 収率 85%) を得た。

融点 139-141 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.34 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.12 (1H, dt, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.1 Hz), 8.81 (1H, br s)。

実施例 39

- 2-(メチルスルフィニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド
- 2-(メチルチオ)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド (1.37 g, 3.12 mmol) のメタノール (15 mL) 懸濁液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (1.67 g, 7.81 mmol) の水 (10 mL) 溶液をゆっくり滴下、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗淨、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル/メタノール 10:1) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (1.02 g, 収率 72%) を得た。

融点 198-201 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.76 (3H, s), 3.38 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.87 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.12 (1H, dt, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48-7.53 (1H, m), 7.66-7.75 (1H, m), 9.21 (1H, br s)。

実施例 40

2-(メチルスルホニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

- 2-(メチルチオ)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド (877 mg, 2.00 mmol) のメタノール (15 mL) 懸濁液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (1.43 g, 6.69 mmol) の水 (10 mL) 溶液を滴下、24 時間加熱還流した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1、1:3、の後 1:20) に供し、結晶を酢酸エチル-ジエチルエーテル混合物で洗浄して表題化合物 (239 mg、収率 25%) を得た。

融点 135-140 °C。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.29 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.16 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.66 (1H, s), 10.54 (1H, br s)。

実施例 4 1

3-(メチルチオ)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド

- 20 実施例 3 0 と同様の方法により 3-メチルチオプロピオニルクロリドを用いて表題化合物を得た。収率 99%。

融点 195-197 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.68 (2H, br s), 2.86 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.25-7.37 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.97 (1H, br s)。

実施例 4 2

3-(メチルスルフィニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド

実施例 39 と同様の方法により 3-(メチルチオ)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミドから表題化合物を得た。収率 83%。

融点 178-179 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, br s), 1.31 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.65 (3H, s), 2.67 (2H, br s), 2.87-3.03 (3H, m), 3.15-3.34 (1H, m), 3.92 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.21-7.32 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.27 (1H, br s)。

実施例 43

- 10 N-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド
4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (1.05 g, 3.00 mmol) のピリジン (7 mL) 溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.50 mL, 6.5 mmol) を滴下し、同温で 1 時間、室温で 80 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をトルエンに懸濁し、減圧濃縮した後、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (500 mg、収率 39%) を得た。

- 20 融点 235-237 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.00 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

実施例 44

- 25 N-(メチルスルホニル)-N-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド
N-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド (564 mg, 1.32 mmol) およびトリエチルアミン (0.55 mL, 3.9 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 懸濁液

にメタンスルホニルクロリド (0.20 mL, 2.6 mmol) を滴下し、70 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後
5 1:1) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (454 mg, 収率 68%) を得た。

融点 223-225 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.41 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (2H, d,
10 J = 8.6 Hz)。

実施例 4 5

N-(メチルスルホニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド
実施例 4 4 と同様の方法により 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-
15 テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミンから表題化合物を得た。収率 63%。

融点 192-195 °C (アセトン-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.05-2.55 (2H, m), 2.70 (2H, br s), 3.41 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 1.7 Hz),
20 7.38 (1H, dt, J = 7.5, 1.7 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 7.5, 1.7 Hz)。

実施例 4 6

N-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド
25 4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (701 mg, 2.00 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (611 mg, 5.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にニコチノイルクロリド塩酸塩 (712 mg, 4.00 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで

2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:3）に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物（181 mg、収率 20%）を得た。

5 融点 130-137 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.31 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.38-7.51 (1H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, br s), 8.25 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 8.79 (1H, dd, J = 4.8, 1.4 Hz), 9.14 (1H, dd, J = 2.6, 0.8 Hz)。

10 実施例 4 7

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-4-ピリジンカルボキサミド

実施例 4 6 と同様の方法により 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミンとイソニコチノ

15 イルクロリド塩酸塩から表題化合物を得た。収率 83%。

融点 233-236 °C（酢酸エチル-ジエチルエーテル）。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (6H, br s), 1.33 (6H, s), 2.33 (2H, s), 2.60 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51-7.56 (1H, m), 7.71 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.86-7.93 (1H, m), 8.76 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.98 (1H, br s)。

20 実施例 4 8

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジンカルボキサミド

25 実施例 4 6 と同様の方法により 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミンとピコリノイルクロリド塩酸塩から表題化合物を得た。収率 86%。

融点 179-183 °C（酢酸エチル-ヘキサン）。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.32 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.41 (1H, t, J = 8.1

Hz), 7.44 (1H, m), 7.71 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.86–7.96 (1H, m), 7.97–8.04 (1H, m), 8.26–8.32 (1H, m), 8.60 (1H, dt, $J = 4.7, 0.7$ Hz), 10.12 (1H, br s)。

実施例 49

- 5 N-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-4-ピリジンカルボキサミド

実施例 46 と同様の方法によりイソニコチノイルクロリド塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 90%。

融点 159–163 °C (酢酸エチル–ジエチルエーテル)。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 8.21 (1H, br s), 8.81 (2H, d, $J = 6.2$ Hz)。

実施例 50

- 15 N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド

- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (701 mg, 2.00 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に炭酸ナトリウム (466 mg, 4.40 mmol) の水 (4 mL) 溶液を加え、氷冷下、ニコチノイルクロリド塩酸塩 (392 mg, 2.20 mmol) を加え、室温で 20 分間
20 攪拌した。これに炭酸ナトリウム (466 mg, 4.40 mmol) の水 (2 mL) 溶液およびニコチノイルクロリド塩酸塩 (392 mg, 2.20 mmol) を追加し、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル–ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (783 mg、
25 収率 86%) を得た。

融点 213–219 °C。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.16 (6H, br s), 1.33 (6H, s), 2.34 (2H, s), 2.60 (2H, br s), 3.92 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.09–7.18 (1H, m), 7.30–7.46 (2H, m), 7.52–7.58 (1H, m), 7.88–7.97 (1H, m), 8.19 (1H, dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz), 8.75

(1H, dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz), 8.88–9.10 (1H, m), 9.08 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)。

実施例 5 1

N-(3-ピリジンカルボニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]グリシン メチルエステル

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド (1.37 g, 3.01 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (66% 油分散物) (0.22 g, 6.1 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。これにプロモ酢酸メチル (0.62 mL, 6.5 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1、1:1 の後 1:2) に供し、表題化合物 (1.12 g、収率 71%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, br s), 1.36 (6H, s), 2.09 (2H, br s), 2.67 (2H, br s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.66 (2H, br s), 6.00 (1H, s), 7.10–7.30 (4H, m), 7.36 (1H, br s), 7.82 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)。

実施例 5 2

N-メチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド

実施例 5 1 と同様の方法によりヨードメタンを用いて表題化合物を得た。収率 69%。

融点 151–153 °C (酢酸エチル–ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, br s), 1.36 (6H, s), 2.08 (2H, br s), 2.67 (2H, br s), 3.54 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.99–7.07 (1H, m), 7.13–7.37 (4H, m), 7.76 (1H, dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 8.47 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz),

8.50-8.54 (1H, m)。

実施例 5 3

N-(3-ピリジニルメチル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ベンズアミド

- 5 実施例 5 1 と同様の方法により N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ベンズアミド および 3-クロロメチルピリジンから表題化合物を得た。収率 95%。

融点 98-104 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, br s), 1.30 (6H, s), 2.02 (2H, s), 2.65 (2H, s),
10 3.91 (3H, s), 5.17 (2H, br s), 6.60 (1H, s), 6.81 (1H, dt, J = 6.4, 2.5 Hz),
7.05-7.32 (7H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.77 (1H, dt, J = 7.9, 1.9 Hz), 8.52
(1H, dd, J = 4.7, 1.9 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

実施例 5 4

- 15 N-(3-ピリジニルメチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン三塩酸塩

- N-(3-ピリジニルメチル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ベンズアミド (1.05 g, 1.92 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.9 mL, 9.5 mmol) を加え、8 時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで
20 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物の遊離塩基を得た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、0.8 M 塩化水素/メタノール溶液 (10 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (826 mg、収率 78%) を得た。

- 25 融点 156-159 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.43 (6H, s), 2.25 (2H, s), 3.14 (2H, s),
3.93 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.71-6.79 (1H, m), 6.84 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.91 (1H,

s)。

実施例 5 5

N-(メチルスルホニル)-N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]グリシン メチルエステル
5 実施例 5 1 と同様の方法により N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミドから表題化合物を合成した。収率 98%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.23 (2H, br s), 2.70 (2H, br s), 3.16 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.51 (2H, br s), 6.61 (1H, s), 7.39-7.58 (4H, m)。

実施例 5 6

N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[(メチルスルホニル)[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]プロパンスルホンアミド
15

3-クロロ-1-プロパンスルホンアミド (788 mg, 5.00 mmol) のトルエン (10 mL) 懸濁液に N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.73 mL, 5.5 mmol) を加え、60 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して 3-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-1-プロパンスルホンアミドを含む混合物 (1.15 g) を
20 得た。

N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド (757 mg, 1.77 mmol) およびヨウ化ナトリウム (69 mg, 0.46 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (77 mg, 2.1 mmol) を加え、室温で 15
25 分間攪拌した。これに、先に得られた 3-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-1-プロパンスルホンアミドを含む混合物 (528 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液を加え、60 °C で 19 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 10:1）に供し、表題化合物（879 mg、収率 82%）を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 1.91-2.08 (2H, m), 2.23 (2H, s), 2.70 (2H, s), 2.92 (3H, s), 3.02-3.13 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.82 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.27-7.52 (4H, m), 8.00 (1H, s)。

実施例 57

3-[(メチルスルホニル) 3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル) フェニル]アミノ]プロパンスルホンアミド塩酸塩

N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-3-[(メチルスルホニル) 3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル) フェニル]アミノ]プロパンスルホンアミド (625 mg, 1.03 mmol) を 2 M 塩酸 (2 mL) に溶解し、30 分間加熱還流した。反応混合物に炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、水で希釈、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物の遊離塩基を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、0.8 M 塩化水素/メタノール溶液 (2 mL) を加え、減圧濃縮して表題化合物 (582 mg、収率 96%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.05 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.31 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.95-3.20 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.18 (2H, br s), 3.81 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.94 (3H, s), 6.84 (2H, br s), 7.10 (1H, s), 7.50-7.82 (4H, m), 12.80-12.95 (1H, br)。

実施例 58

2-[(メチルスルホニル) 3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル) フェニル]アミノ]アセトアミド
N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イ

- ソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド (643 mg, 1.50 mmol) のテ
トラヒドロフラン (5 mL) 溶液にカリウム tert-ブトキシド (90%) (225 mg, 1.8
mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。得られた混合物に 2-プロモアセトアミ
ド (290 mg, 2.10 mmol) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。これに室温でカリウ
ム tert-ブトキシド (90%) (56 mg, 0.45 mmol) および 2-プロモアセトアミド (62
mg, 0.45 mmol) を追加し、60 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水
を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリ
ウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基
性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-ジ
エチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (469 mg, 収率 64%) を得た。

融点 190-191 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.26 (2H, br s), 2.70 (2H, s), 3.09 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.36-5.58 (1H, br), 6.08-6.28 (1H, br), 6.61 (1H, s), 7.38-7.56 (4H, m)。

15 実施例 5 9

2-[[[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]
イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]安息香酸

- 3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノ
リン-1-イル)ベンゼンアミン (526 mg, 1.50 mmol) のテトラヒドロフラン (3
mL) 溶液に無水フタル酸 (222 mg, 1.50 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶
液を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテルを加
え、結晶をろ取、エタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (630 mg, 収
率 84%) を得た。

融点 194-197 °C。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (6H, s), 1.24 (6H, s), 2.35 (2H, br s), 2.66 (2H, br s), 3.82 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.50-7.65 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, s), 7.83-7.90 (1H, m), 10.46 (1H, br s)。

実施例 6 0

2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (491 mg, 1.40 mmol) および無水フタル酸 (208 mg, 1.40 mmol) のキシレン (3 mL) 混合物を 10 分間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:2) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (439 mg, 収率 65%) を得た。

融点 162-168 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.37 (6H, s), 2.10-2.80 (2H, br), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.44-7.61 (4H, m), 7.73-7.84 (2H, m), 7.88-7.99 (2H, m)。

15 実施例 6 1

6-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオン
3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (701 mg, 2.00 mmol) および 2,3-ピリジンジカルボン酸無水物 (298 mg, 2.00 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、結晶をろ取した。これを無水酢酸 (4 mL) に懸濁し、100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、激しく攪拌し、水で希釈した後有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:3) に供し、表題化合物 (724 mg, 75%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.25-2.60 (2H, br), 2.69 (2H,

s), 3.93 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.46-7.60 (4H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 7.7$, 4.8 Hz), 8.26 (1H, dd, $J = 7.7$, 1.5 Hz), 9.05 (1H, dd, $J = 4.8$, 1.5 Hz)。

実施例 6 2

2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
5 ソキノリン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1,3(2H)-ジオン

実施例 6 1 と同様の方法により 3,4-ピリジンジカルボン酸無水物を用いて表題化合物を得た。収率 77%。

融点 123-129 °C (分解) (酢酸エチル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.15-2.70 (2H, br), 2.69 (2H,
10 s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.42-7.63 (4H, m), 7.84 (1H, dd, $J = 4.8$, 0.8 Hz), 9.14 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.24 (1H, d, $J = 0.8$ Hz)。

実施例 6 3

4-[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]
イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1-ピペリジincarボン酸
15 1,1-ジメチルエチルエステル

N-(tert-ブトキシカルボニル)イソニペコチン酸 (1.01 g, 4.41 mmol) および 1-
ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (678 mg, 4.43 mmol) の N,N-ジメ
チルホルムアミド (15 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カ
ルボジイミド塩酸塩 (1.00 g, 5.22 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。得
20 られた混合物に 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (1.41 g, 4.02 mmol) を加え、
室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムおよび水を加え、
酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶
液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ
25 ラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1, 1:1 の後 1:2) に供した。
これを酢酸エチルに溶解し、2% 酢酸水溶液 (2 回)、水および飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物
(1.83 g, 収率 81%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 1.46 (9H, s), 1.60-1.92 (4H, m), 2.22-2.42 (1H, m), 2.30 (2H, s), 2.62-2.85 (2H, m), 2.68 (2H, br s), 3.92 (3H, s), 4.06-4.29 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25-7.36 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.63-7.85 (2H, m)。

5 実施例 6 4

N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-4-ピペリジンカルボキサミド二塩酸塩

4-[[[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1-ピペリジンカルボン酸
10 1, 1-ジメチルエチルエステル (1.44 g, 2.56 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え、室温で 1.5 時間、60 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物にエタノール (3 mL) を加え、さらに 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、結晶をろ取して表題化合物 (774 mg, 57%) を得た。

15 融点 217-224 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.44 (6H, br s), 1.68-2.07 (4H, m), 2.10-2.50 (2H, m), 2.65-3.40 (7H, m), 3.95 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, s), 8.70-9.35 (2H, m), 10.78-10.90 (1H, m), 12.50-12.80 (1H, br)。

20 実施例 6 5

N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-4-ピリジンアセトアミド

3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (701 mg, 2.00 mmol)、4-ピリジン酢酸塩酸塩
25 (417 mg, 2.40 mmol)、および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (368 mg, 2.40 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.77 mL, 5.5 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (537 mg, 2.80 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル/メタノ

ール (5:1) 混合物で2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (523 mg、収率 56%) を得た。

融点 124-128 °C。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, br s), 1.30 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.67 (2H, br s), 3.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.03-7.10 (1H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 7.91 (1H, br s), 8.60 (2H, d, J = 5.8 Hz)。

実施例 6 6

- 10 N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンアセトアミド

実施例 6 5 と同様の方法により 3-ピリジン酢酸塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 70%。

融点 122-127 °C (エタノール-ジエチルエーテル)。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, br s), 1.30 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.24-7.37 (3H, m), 7.64-7.80 (3H, m), 8.52-8.58 (2H, m)。

実施例 6 7

- 20 N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジンアセトアミド
- 実施例 6 5 と同様の方法により 2-ピリジン酢酸塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 75%。

融点 176-177 °C (エタノール-ジエチルエーテル)。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, br s), 1.29 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.07 (1H, dt, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.21-7.37 (3H, m), 7.42 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.71 (1H, td, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 8.2, 2.0, 0.8 Hz), 8.63 (1H, ddd, J = 4.9, 1.8, 1.1 Hz), 9.82 (1H, br s)。

実施例 6 8

[4-[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-

- h)イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]ホスホン酸 ジエチルエステル塩酸塩
- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (2.18 g, 6.22 mmol)、4-[(ジエトキシホスフィニル)メチル]安息香酸 (1.86 g, 6.83 mmol)、および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (1.05 g, 6.86 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.55 g, 8.09 mmol) およびトリエチルアミン (1.0 mL, 7.2 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1、1:1、1:3、の後 1:10) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチル (20 mL) に溶解し、0.8 M 塩化水素/メタノール溶液 (8.5 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (3.23 g、収率 81%) を得た。

融点 196-200 °C (分解)。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.18 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (6H, br s), 1.37-1.58 (6H, m), 2.16-2.57 (2H, m), 3.05-3.35 (2H, m), 3.35 (2H, d, J = 22.0 Hz), 3.89-4.05 (4H, m), 3.96 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.34-7.48 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.05-8.16 (2H, m), 10.69 (1H, br s), 12.60-12.80 (1H, br)。

実施例 69

- [[4-[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]ホスホン酸

[[4-[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]ホスホン酸 ジエチルエステル塩酸塩 (1.60 g, 2.50 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液にトリメチルシリルプロミド (1.0 mL, 7.6 mmol) を滴下し、室温で 22 時

間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノール (7.5 mL) およびジエチルエーテル (10 mL) に溶解した。得られた溶液にプロピレンオキシド (7.5 mL) を加え、室温で攪拌、析出した結晶をろ取して表題化合物 (1.31 g、収率 96%) を得た。

5 融点 237-241 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.34 (2H, br s), 2.73 (2H, br s), 3.00 (2H, d, J = 21.2 Hz), 3.84 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.33-7.46 (3H, m), 7.82-7.97 (4H, m), 10.32 (1H, br s)。

実施例 7 0

10 2-メチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]プロパンアミド塩酸塩。

実施例 6 8 と同様の方法により 2-メチル-2-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]プロピオン酸を用いて表題化合物を得た。収率 89%。

15 融点 210-217 °C (分解) (メタノール-酢酸エチル)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.30-1.60 (6H, m), 1.53 (6H, s), 2.10-2.53 (2H, m), 3.00-3.35 (2H, m), 3.95 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.44 (1H, br s), 10.16 (1H, br s), 12.60-12.80 (1H, br s)。

20 実施例 7 1

2-アミノ-2-メチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (7.01 g, 20.0 mmol)、2-メチル-2-[(2,2,2-トリ

25 フルオロアセチル)アミノ]プロピオン酸 (4.38 g, 22.0 mmol)、および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (3.37 g, 22.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (75 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (4.98 g, 26.0 mmol) を加え、室温で 4.5 時間、45 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エ

チルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣をエタノール (40 mL) に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL, 50 mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、活性炭処理、ろ過、減
5 圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (7.28 g, 収率 84%) を得た。

融点 175-177 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.30 (2H, s),
2.67 (2H, br s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.33 (1H,
10 t, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 8.1, 2.0, 1.0 Hz), 9.93 (1H, br s)。

実施例 7 2

5,5-ジメチル-3-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン
15 2-アミノ-2-メチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド (1.09 g, 2.50 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に N,N'-カルボニルジイミダゾール (426 mg, 2.63 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエー
20 テルから結晶化させて表題化合物 (686 mg, 収率 59%) を得た。

融点 289-294 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, br s), 1.33 (12H, s), 2.36 (2H, br s), 2.70 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.16 (1H, br s), 7.30-7.51 (3H, m), 7.56-7.60
25 (1H, m)。

実施例 7 3

3-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン
イソシアナト酢酸エチル (1.42 g, 11.0 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶

液に 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (3.51 g, 10.0 mmol) を加え、15 分間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を 5 M 塩酸 (20 mL) に溶解した。得られた混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。これを氷冷し、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶、さらにメタノール-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (2.50 g、収率 58%) を得た。

融点 214-216 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.37 (2H, br s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.22 (1H, br s), 6.60 (1H, s), 7.39-7.57 (4H, m)。

実施例 7 4

1-メチル-3-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン
3-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン (867 mg, 2.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (66% 油分散物) (80 mg, 2.2 mmol) を加え、室温で 15 分攪拌した。得られた混合物を氷冷し、ヨードメタン (0.19 mL, 3.1 mmol) を滴下、室温で 45 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:2) に供し、表題化合物 (724 mg、収率 81%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.38 (2H, br s), 2.67 (2H, s), 3.07 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.01 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.39-7.55 (4H, m)。

実施例 7 5

2,4-ジオキソ-3-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジン酢酸 メチルエス

テル

実施例 7 4 と同様の方法によりプロモ酢酸メチルを用いて表題化合物を得た。収率 77%。

非晶質。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.37 (2H, br s), 2.67 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.24 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.40-7.56 (4H, m)。

実施例 7 6

- 10 N-メチル-3-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジンアセトアミド

- 3-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジン酢酸メチルエステル (1.87 g, 3.70 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物に 2 M 塩酸を加え、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加えて不溶物をろ過、減圧濃縮した。同様の操作を 2 回繰り返した後、エタノール-酢酸エチルに懸濁し、ろ過、減圧濃縮して 3-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジン酢酸を含む非晶質 (2.08 g) を得た。
- 20

- この 700 mg と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (211 mg, 1.38 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (312 mg, 1.63 mmol) および 40% メチルアミン/メタノール溶液 (0.27 mL, 6.6 mmol) を加え、室温で 43 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、表題化合物 (289 mg, 収率 46%) を得た。
- 25

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.37 (2H, br s), 2.67 (2H, s), 2.81 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.18 (2H, s), 6.10–6.25 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.38–7.56 (4H, m)。

実施例 7 7

- 5 1-[1,1'-ビフェニル]-3-イル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン
- 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (497 mg, 1.20 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (6 mL) 溶液にフェニルボロン酸 (219 mg, 1.80 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液、
- 10 炭酸ナトリウム (210 mg, 1.98 mmol) の水 (2 mL) 溶液、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (58 mg, 0.050 mmol) を加え、窒素雰囲気下 80 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (353 mg、収率 71%) を得た。

融点 141–142 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.28–7.51 (5H, m), 7.57–7.66 (4H, m)。

20 実施例 7 8

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 7 7 と同様の方法により 4-ピリジニルボロン酸を用いて表題化合物を得た。収率 69%。

- 25 融点 148–150 °C (ジイソプロピルエーテル–ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.44–7.57 (4H, m), 7.64–7.72 (2H, m), 8.66 (2H, d, $J = 6.2$ Hz)。

実施例 7 9

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[3-(2-キノリニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン

- 1-(3-プロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン (1.04 g, 2.51 mmol)、トリフルオロメタンスルホン
5 酸 2-キノリニル (731 mg, 2.64 mmol)、塩化リチウム (319 mg, 7.53 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (145 mg, 0.125 mmol)の 1, 4-ジオキサン (15 mL) 懸濁液にヘキサメチルニスズ (879 mg, 2.68 mmol) を加え、窒素雰囲気下 100 °C で 15.5 時間攪拌した。反応混合物を 10% フッ化カリウム水溶液 (25 mL)/酢酸エチル (25 mL) 混合物に注ぎ、室温で 2 時間攪拌し
10 た。不溶物をろ過し、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1, 5:1 の後 3:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (529 mg、収率 46%) を得た。

- 15 融点 167-169 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.34 (2H, s), 2.74 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.48-7.62 (3H, m), 7.73 (1H, ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz), 7.80-7.87 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.13-8.26 (3H, m), 8.29 (1H, dt, J = 7.0, 1.8 Hz)。

- 20 実施例 80

3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩

- 3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (1.81 g, 4.60 mmol) のエタノール (5
25 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL, 10 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 (10 mL, 20 mmol) を加え、得られた混合物を減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、不溶物をハイフロスーパーセル (商品名) を用いてろ過、減圧濃縮した。同様の操作を 2 回繰り返した後、残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (1.92 g、定量的) を得た。

融点 184-191 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (6H, br s), 1.46 (6H, br s), 2.05-2.25 (2H, m), 3.17 (2H, br s), 3.95 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.27 (1H, s)。

5 実施例 8 1

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩

実施例 8 0 と同様の方法により 4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステルから表

10 題化合物を得た。収率 83%。

融点 195-204 °C (エタノール-酢酸エチル)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.31 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.15 (2H, s), 3.10 (2H, s), 4.03 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.3 Hz)。

15 実施例 8 2

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩

実施例 8 0 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステルから表

20 題化合物を得た。収率 99%。

融点 206-217 °C (エタノール-酢酸エチル)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.46 (6H, s), 2.16 (2H, s), 3.17 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.10 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.3 Hz)。

25 実施例 8 3

N-(4-メトキシフェニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (500 mg, 1.20 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-

- ベンゾトリアゾール-水和物 (202 mg, 1.32 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (300 mg, 1.56 mmol) を加え、20 分間攪拌した。得られた混合物に同温で 4-メトキシアニリン (177 mg, 1.44 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。
5. 反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (442 mg、収率 76%) を得た。

- 10 融点 120-122 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, br s), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

- 15 実施例 8 4

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 8 3 と同様の方法により 4 M アンモニア/メタノール溶液を用いて表題化合物を得た。収率 74%。

- 20 融点 229-231 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.50-6.50 (2H, m), 6.62 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

実施例 8 5

- 25 *N*-メチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 8 3 と同様の方法により 40% メチルアミン水溶液を用いて表題化合物を得た。収率 77%。

融点 168-169 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.04 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 6.32–6.43 (1H, m), 6.62 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.3$ Hz)。

実施例 8 6

- 5 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 8 3 と同様の方法により 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および 4 M アンモニア/メタノール溶液から表題化合物を得た。収率 67%。

- 10 融点 219–220 °C (メタノール–ジイソプロピルエーテル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, br s), 1.30 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.30–6.60 (2H, m), 6.62 (1H, s), 7.45–7.57 (2H, m), 7.84–7.87 (1H, m), 7.90 (1H, dt, $J = 6.9, 2.1$ Hz)。

実施例 8 7

- 15 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 8 3 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および 4 M アンモニア/メタノール溶液から表題化合物を得た。収率 71%。

- 20 融点 179–182 °C (酢酸エチル–ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.17 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.50–6.50 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

実施例 8 8

- 25 N-フェニル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド塩酸塩

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (500 mg, 1.20 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール–水和物 (202 mg, 1.32 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミ

- ド (3 mL) 溶液に氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (300 mg, 1.56 mmol) を加え、25 分間攪拌した。得られた混合物に同温でアニリン (0.13 mL, 1.4 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。
- 5 合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) に供して表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチル (5 mL) に溶解し、0.8 M 塩化水素/メタノール溶液 (2.1 mL) を加え、減圧濃縮して表題化合物 (537 mg, 収率 91%) を得た。

10 非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (6H, s), 1.64 (6H, s), 2.24 (2H, s), 3.07 (2H, s), 4.01 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.11 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.96 (1H, br s)。

15 実施例 89

N,N-ジメチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド塩酸塩

実施例 88 と同様の方法により 50% ジメチルアミン水溶液を用いて表題化合物を得た。収率 88%。

20 非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (6H, s), 1.69 (6H, s), 2.35 (2H, s), 3.01 (3H, br s), 3.05 (2H, s), 3.13 (3H, br s), 4.03 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 14.20-14.60 (1H, br)。

実施例 90

- 25 [[4-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]フェニル]メチル]ホスホン酸 ジエチルエステル

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (1.37 g, 3.29 mmol)、4-アミノベンジルホスホ

- ン酸ジエチル (730 mg, 3.00 mmol)、および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物 (506 mg, 3.30 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (748 mg, 3.90 mmol) およびトリエチルアミン (1.0 mL, 7.2 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:5) に供し、表題化合物 (1.16 g、収率 64%) を得た。

非晶質。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.25 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.31 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.14 (2H, d, $J = 21.6$ Hz), 3.92-4.10 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.24-7.34 (2H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.94-8.02 (2H, m), 8.63 (1H, br s)。

実施例 9 1

- 15 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール臭化水素酸塩
- 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (500 mg, 1.49 mmol) に 48% 臭化水素酸 (7.5 mL) を加え、105 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、析出した結晶をろ取、水洗した後一晩風乾して表題化合物 (463 mg、収率 77%) を得た。

融点 >300 °C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.15 (2H, s), 3.09 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.57-7.80 (5H, m), 11.2-11.4 (1H, br), 12.1-12.4 (1H, br)。

実施例 9 2

- 25 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール
- 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (3.02 g, 9.00 mmol) に 48% 臭化水素酸 (45 mL) を加え、16 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、濃アンモニア水で中和、水で希釈し、酢

酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (2.70 g、収率 93%) を得た。

5 融点 208-210 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.66 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.38 (5H, m)。

実施例 9 3

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラ
10 メチル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリノール臭化水素酸塩

実施例 9 1 と同様の方法により 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリンから表題化合物を得た。収率 77%。

融点 194-200 °C。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.27 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.34 (2H, s), 3.03 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 10.59 (1H, s), 11.17 (1H, br s), 11.80-11.95 (1H, br)。

実施例 9 4

1-(3-ブロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-フロ
20 [2, 3-h]イソキノリノール

実施例 9 2 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリンから表題化合物を得た。収率 91%。

融点 202-208 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.63 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.24 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (1H, dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 7.47 (1H, m), 7.57 (1H, t, $J = 1.4$ Hz)。

実施例 9 5

トリフルオロメタンスルホン酸 (3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-

- 1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)エステル
3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリノール (1.03 g, 3.20 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.60 mL, 3.6 mmol) を滴下、10 分間攪拌した。
- 5 反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、表題化合物 (1.37 g、収率 94%) を得た。
- 油状物。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.70 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.41 (5H, s)。

実施例 9 6

トリフルオロメタンスルホン酸 (3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)エステル塩酸塩

- 15 実施例 2 9 と同様の方法によりトリフルオロメタンスルホン酸 (3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)エステルから表題化合物を得た。収率 84%。

融点 152-160 °C (メタノール-酢酸エチル)。

- 20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28 (6H, s), 1.43 (6H, br s), 2.32 (2H, s), 3.17 (2H, br s), 7.56 (1H, s), 7.57-7.83 (5H, m)。

実施例 9 7

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

- 25 トリフルオロメタンスルホン酸 (3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)エステル (1.00 g, 2.21 mmol)、トリエチルアミン (0.92 mL, 6.6 mmol)、酢酸パラジウム(II) (9.9 mg, 0.044 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (23.1 mg, 0.0881 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液にギ酸 (0.17 mL, 4.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下 60 °C で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせ

た有機層を 1 M 塩酸で 2 回抽出した。合わせた水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 15:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチル（3 mL）に溶解し、0.8 M 塩化水素/メタノール溶液（3.0 mL）を加えた。得られた混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物（705 mg、収率 93%）を得た。

融点 167-179 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.19 (2H, s), 3.16 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62-7.84 (5H, m)。

実施例 9 8

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[3-(4-ピリジニル)フェニル]-6-フロ[2, 3-h]イソキノリノール

1-(3-プロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリノール（725 mg, 1.81 mmol）および 4-ピリジニルボロン酸（334 mg, 2.72 mmol）のトルエン（10 mL）およびエタノール（3 mL）懸濁液に炭酸ナトリウム（480 mg, 4.53 mmol）の水（5 mL）溶液およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)（105 mg, 0.0909 mmol）を加え、窒素雰囲気下 90 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、1 M 塩酸を加え、不溶物をろ過、有機層を分離した。水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 20:1）に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物（294 mg、収率 41%）を得た。

融点 141-149 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (12H, s), 2.21 (2H, s), 2.67 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.43-7.58 (4H, m), 7.64-7.73 (2H, m), 8.66 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

実施例 9 9

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-プロボキシ-1-[3-(4-ピリジニル)

ル)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン

- 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(4-ピリジニル)フェニル]-
6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (812 mg, 2.00 mmol) および 1-ヨードプロパン
(0.59 mL, 6.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に水素化ナトリ
ウム (66% 油分散物) (95 mg, 2.6 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反
5 応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽
和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。
残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1
の後 2:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (614 mg,
10 収率 70%) を得た。

融点 132-134 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.87
(2H, sextet, J = 7.2 Hz), 2.21 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.9
Hz), 6.63 (1H, s), 7.43-7.57 (4H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 8.66 (2H, d, J =
15 6.0 Hz)。

実施例 100

2-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(4-ピリジニル)フェニ
ル]フロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル]オキシ]アセトアミド

- 実施例 99 と同様の方法により 2-プロモアセトアミドを用いて表題化合物を得
20 た。収率 63%。

融点 120-125 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.71 (2H, s), 4.63
(2H, s), 5.55-5.85 (1H, br), 6.65 (1H, s), 6.70-6.95 (1H, br), 7.43-7.59 (4H,
m), 7.64-7.73 (2H, m), 8.67 (2H, d, J = 6.4 Hz)。

25 実施例 101

1-(3-プロモフェニル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチ
ルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 99 と同様の方法により 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-
3,3,8,8-テトラメチル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールとヨードエタンから表題

化合物を得た。定量的。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.34 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.22 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.33 (1H, dt, $J = 7.5, 1.7$ Hz), 7.52 (1H, dt, $J = 7.5, 1.7$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 1.7$ Hz)。

実施例 102

1-(3-ブロモフェニル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

- 10 実施例 29 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンから表題化合物を得た。収率 74%。

融点 219-223 °C (封管) (メタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

- 15 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (6H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.44 (6H, br s), 2.22 (2H, s), 3.12 (2H, br s), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.52-7.65 (2H, m), 7.88-7.99 (2H, m)。

実施例 103

1-(3-ブロモフェニル)-6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 20 実施例 99 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールと 1-ヨードブタンから表題化合物を得た。収率 84%。

ガム状。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.23 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.38-1.59 (2H, m), 1.74-1.90 (2H, m), 2.21 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.10 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.20-7.29 (1H, m), 7.34 (1H, dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.48-7.55 (1H, m), 7.57 (1H, t, $J = 1.5$ Hz)。

実施例 104

1-(3-ブロモフェニル)-6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチ

ルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 29 と同様の方法により 1-(3-プロモフェニル)-6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンから表題化合物を得た。収率 75%。

- 5 融点 201-205 °C (封管) (メタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.20-1.60 (8H, m), 1.25 (6H, s), 1.65-1.82 (2H, m), 2.21 (2H, s), 3.12 (2H, br s), 4.18 (2H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.48-7.66 (2H, m), 7.90-7.99 (2H, m), 12.50-13.00 (1H, br)。

10 実施例 105

6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン

- 1- (3-プロモフェニル)-6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (18.2 g, 39.9 mmol) および 4-ピリジニルボロン酸
15 (5.38 g, 43.8 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (75 mL) 懸濁液に炭酸ナトリウム (5.10 g, 48.1 mmol) の水 (45 mL) 溶液およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.69 g, 1.46 mmol) を加え、窒素雰囲気下 120 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水および酢酸エチルを加え有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮
20 した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 2:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (9.12 g、収率 50%) を得た。

融点 114-116 °C。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.39-1.60
25 (2H, m), 1.75-1.92 (2H, m), 2.21 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 6.63 (1H, s), 7.45-7.57 (4H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 8.66 (2H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$)。

実施例 106

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(4-ピリジニル)

フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 105 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンから表題化合物を得た。収率 59%。

- 5 融点 102-104 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.22 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.63 (1H, s), 7.42-7.58 (4H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 8.66 (2H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$)。

実施例 107

- 10 6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 99 と同様の方法により 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールおよびヨードエタンから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、0.8M 塩化水素/メタノール溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物を得た。定量的。

- 15

非晶質。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (6H, s), 1.51 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.69 (6H, s), 2.23 (2H, s), 3.02 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.73 (1H, s), 7.50-7.75 (5H, m)。

- 20 実施例 108

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-4-フロ[2,3-h]イソキノリノール

- 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (1.17 g, 5.04 mmol) のベンゾニトリル (10 mL) 溶液に -10 °C で塩化アルミニウム (0.68 g, 5.1 mmol) を加え、同温で 5 分間攪拌した。得られた混合物に臭素 (0.26 mL, 5.0 mmol) を滴下し、室温で 20 分間、60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水およびジイソプロピルエーテルを加え攪拌後、有機層を分離した。水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルを加えた後不溶物をろ過した。水層を分離、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上
- 25

で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (722 mg、収率 41%) を得た。

融点 207-212 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.32 (3H, s), 2.21 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.48 (1H, br s), 6.96 (1H, s), 7.40 (5H, s)。

実施例 109

3-(プロモメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゾフラン (1.76 g, 7.58 mmol) のベンゾニトリル (15 mL) 溶液に -5 °C で塩化アルミニウム (1.01 g, 7.57 mmol) を加え、同温で 5 分間攪拌した。得られた混合物に臭素 (0.39 mL, 7.6 mmol) を滴下し、室温で 25 分間、60 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を冷却し、水およびジイソプロピルエーテルを加え攪拌後、水層を分離、有機層を 1 M 塩酸で 2 回抽出した。合わせた水層を氷冷下濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (297 mg、収率 9.5%) を得た。

融点 108-110 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (6H, s), 1.34 (3H, s), 2.20 (2H, s), 2.80 (1H, d, J = 15.8 Hz), 2.96 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.41 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.57 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.93 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.40 (5H, s)。

実施例 110

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン 2-オキシド

6-エトキシ-1,2,3,4,8,9-ヘキサヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (1.65 g, 4.69 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液にタンゲステン(VI)酸ナトリウム二水和物 (310 mg, 0.940 mmol) の水 (3 mL) 溶液を加

えた。これを氷冷し、30% 過酸化水素水 (1.6 g, 14 mmol) を滴下し、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 1:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.33 g, 収率 78%) を得た。

融点 125-126 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48 (6H, s), 1.98 (2H, s), 3.04 (2H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.62 (1H, s), 7.32-7.47 (5H, m)。

実施例 111

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン 2-オキシド

実施例 110 と同様の方法により 1, 2, 3, 4, 8, 9-ヘキサヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリンから表題化合物を得た。収率 84%。

融点 177-180 °C (ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.99 (2H, s), 3.06 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.27-7.47 (5H, m)。

実施例 112

4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-2-オキシドフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 110 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-1, 2, 3, 4, 8, 9-ヘキサヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミドから表題化合物を得た。収率 83%。

融点 134-136, 218-219 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.48 (6H, s), 2.00 (2H, s), 3.06 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.40-6.50 (2H, m), 6.64 (1H,

s), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

実施例 1 1 3

5-[ジメチルアミノ)メチル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール

- 5 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (1.50 g, 4.67 mmol)、パラホルムアルデヒド (94%) (0.298 g, 9.34 mmol)、2 M ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (7.00 mL, 14.0 mmol) およびエタノール (7 mL) の混合物を、60 °C で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供した後、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (1.38 g、収率 78%) を得た。

融点 164-166 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.38 (6H, s), 2.58 (2H, s), 3.74 (2H, s), 7.37 (5H, s)。

15 実施例 1 1 4

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-N,N,3,3,8,8-ヘキサメチル-1-フェニル-5-フロ[2,3-h]イソキノリンメタンアミン

- 5-[ジメチルアミノ)メチル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (0.40 g, 1.06 mmol)、メタノール (0.128 mL, 3.18 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.832 g, 3.18 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.624 mL, 3.18 mmol) を氷冷下に加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 9:1) に供し、表題化合物 (0.40 g、収率 96%) を得た。一部をヘキサンから再結晶した。

融点 124-125 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.13 (2H, s), 2.25 (6H, s), 2.77

(2H, s), 3.45 (2H, s), 3.92 (3H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 1 1 5

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-N,N,N, 3, 3, 8, 8-ヘプタメチル-1-フェニル-5-
フロ[2, 3-h]イソキノリンメタンアミニウムヨージド

- 5 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-N,N, 3, 3, 8, 8-ヘキサメチル-1-フェニル-5-フ
ロ[2, 3-h]イソキノリンメタンアミン (1.50 g, 3.82 mmol) のトルエン (10 mL)
溶液にヨードメタン (0.309 mL, 4.97 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間攪
拌した。反応液にヘキサンを加え、析出結晶をろ取、乾燥した後、エタノール-
酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (1.90 g, 収率 93%) を得た。

- 10 融点 174-178 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (6H, s), 1.26 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.78 (2H, s),
3.07 (9H, s), 3.94 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.37-7.46 (5H, m)。

実施例 1 1 6

- 15 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-5-[(フェ
ニルチオ)メチル]フロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

- チオフェノール (0.192 mL, 1.87 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶
液に、氷冷下で水素化ナトリウム (66% 油分散物) (68.0 mg, 1.87 mmol) を加え、
混合物を室温で 30 分間攪拌した。これに 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
N,N,N, 3, 3, 8, 8-ヘプタメチル-1-フェニル-5-フロ[2, 3-h]イソキノリンメタンア
20 ミニウムヨージド (0.40 g, 0.748 mmol) を加え、混合物を 70 °C で 1 時間攪拌
した。反応液に水を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を 1 M 水酸化ナトリウム
水溶液および水で洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 7:3) に供し、表題化合物の遊離塩基 (0.31 g,
収率 91%) を油状物として得た。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.13 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92
(3H, s), 4.24 (2H, s), 7.18-7.45 (10H, m)。

これを 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、減圧濃縮し、表題化
合物 (0.31 g, 収率 84%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.25 (6H, s), 1.43 (6H, s), 2.15 (2H, s), 3.15 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.25-7.45 (5H, m), 7.62-7.80 (5H, m).

実施例 117

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-N,N,3,3,8,8-ヘキサメチル-1-フェニル-5-フロ[2,3-h]イソキノリンメタンアミン

実施例 114と同様の方法により、エタノールを用いて表題化合物を得た。収率 89%。

融点 106-107 °C (ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.12 (2H, s), 2.25 (6H, s), 2.77 (2H, s), 3.46 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.37 (5H, s)。

実施例 118

酢酸 5-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イルエステル

5-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (0.30 g, 0.793 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液に無水酢酸 (82.3 μ L, 0.872 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.24 g, 収率 72%) を得た。

融点 125-126 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (12H, s), 2.17 (2H, s), 2.21 (6H, s), 2.31 (3H, s), 2.79 (2H, s), 3.33 (2H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 119

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール

実施例 113と同様の方法により、ピペリジンを用いて表題化合物を得た。収率 85%。

融点 164-165 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.40-1.72 (6H, m), 2.14 (2H, s), 2.40-2.79 (4H, m), 2.56 (2H, s), 3.76 (2H, s), 5.32 (1H, br s), 7.37 (5H, s)。

実施例 1 2 0

- 5 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン二塩酸塩

実施例 1 1 4 と同様の方法により、3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールから、表題化合物の遊離塩基を油状物として得た。収率 85%。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.37-1.60 (6H, m), 2.13 (2H, s), 2.37-2.44 (4H, m), 2.82 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.89 (3H, s), 7.38 (5H, s)。

この遊離塩基を 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 80%。

- 15 非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.27 (6H, s), 1.47 (6H, s), 1.55-1.86 (6H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.19 (2H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.37 (2H, br s), 7.60-7.82 (5H, m)。

実施例 1 2 1

- 20 6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 1 1 4 と同様の方法により、3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールおよびエタノールから、表題化合物を得た。収率 87%。

- 25 融点 75-77 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.40-1.58 (6H, m), 2.12 (2H, s), 2.37-2.43 (4H, m), 2.82 (2H, s), 3.49 (2H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.35-7.42 (5H, m)。

実施例 1 2 2

酢酸 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-6-イルエステル二塩酸塩

- 実施例 118 と同様の方法により、3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールから、
- 5 表題化合物の遊離塩基を得た。これを 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 96%。

非晶質。

- ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.22 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.61-1.82 (4H, m), 1.93-2.45 (7H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.38-3.64 (4H, m), 4.40-4.48 (2H, m), 7.60-7.83
- 10 (5H, m)。

実施例 123

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-ニトロフェニル)フロ[2,3-h]イソキノリン

- 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (6.00 g, 25.8 mmol)、3-ニトロベンゾニトリル (3.83 g, 25.8 mmol) および
- 15 酢酸 (18 mL) のトルエン (24 mL) 溶液に濃硫酸 (2.75 mL, 51.6 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応液に過剰のアンモニア水を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 17:3) に供し、表題化合物
- 20 (4.28 g、収率 44%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.59 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.22-8.32 (2H, m)。

25 実施例 124

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-ニトロフェニル)-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール

窒素雰囲気下、3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-ニトロフェニル)フロ[2,3-h]イソキノリン (4.20 g, 11.0 mmol) および臭化水素

酸 (42 mL) の混合物を、100 °C で 20 時間攪拌した。反応液を冷却した後アンモニア水を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (2.50 g、収率 62%) を得た。

融点 239-241 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.67 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.58 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.73-7.80 (1H, m), 8.22-8.31 (2H, m)。

実施例 125

- 10 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-ニトロフェニル)-5-[(1-ピペリジニル)メチル]-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール

実施例 113 と同様の方法により、3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-ニトロフェニル)-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールとピペリジンから表題化合物を得た。収率 78%。

- 15 非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46-1.72 (6H, m), 2.13 (2H, s), 2.40-2.80 (4H, m), 2.58 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.56 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 8.22-8.31 (2H, m)。

実施例 126

- 20 6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-ニトロフェニル)-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 114 と同様の方法により、3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-ニトロフェニル)-5-[(1-ピペリジニル)メチル]-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールおよびエタノールから表題化合物を得た。収率 97%。

- 25 非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.40-1.60 (6H, m), 2.11 (2H, s), 2.36-2.44 (4H, m), 2.84 (2H, s), 3.49 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.22-8.31 (2H, m)。

実施例 1 2 7

3-[6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゼンアミン

- 5 6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-ニトロフェニル)-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン (1.00 g, 2.03 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液に、20% 三塩化チタン水溶液 (9.13 mL, 14.2 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応液を過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後減圧濃縮し、表題化合物 (0.90 g、収率 96%) を得た。

10 非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.42-1.58 (6H, m), 2.27 (2H, s), 2.38-2.45 (2H, m), 2.80 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.77 (2H, br s), 4.16 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.66-6.76 (3H, m), 7.13 (1H, t, $J=7.4$ Hz)。

15 実施例 1 2 8

2-[[[3-[6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]フェニル]アミノ]カルボニル]安息香酸

- 20 3-[6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゼンアミン (0.98 g, 2.12 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、無水フタル酸 (0.314 g, 2.12 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加え、析出結晶をろ取、乾燥し、表題化合物 (1.20 g、収率 93%) を得た。

25 融点 155-157 °C。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.28 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.40-1.60 (6H, m), 2.34 (2H, s), 2.42-2.56 (4H, m), 2.78 (2H, s), 3.60 (2H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.36 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.58-7.84 (7H, m), 10.77 (1H, br s)。

実施例 1 2 9

2-[3-[6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]フェニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

- 5 2-[[[3-[6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]フェニル]アミノ]カルボニル]安息香酸および無水酢酸 (5 mL) の混合物を、100 °C で 1 時間攪拌した。反応液に過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に供した後、メタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (0.50 g、収率 52%) を得た。
- 10

融点 176-177 °C。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.18 (6H, br s), 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.27 (6H, s), 1.43 (6H, br s), 2.35 (4H, br s), 2.62-2.83 (4H, m), 3.42 (2H, s), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.38-7.40 (1H, m), 7.43-7.61 (3H, m), 7.84-7.96 (4H, m)。
- 15

実施例 1 3 0

N-[3-[6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]フェニル]メタンスルホンアミド

- 20 3-[6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゼンアミン (0.70 g、1.52 mmol) のピリジン (4 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (0.352 mL、4.56 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (0.52 g、収率 63%) を得た。
- 25

融点 230-231 °C。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.12 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.42 (6H, br s), 2.22 (2H, s), 2.34 (4H, br s), 2.74 (2H, s), 2.99 (3H, s), 3.44

(2H, br s), 4.09 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 9.72 (1H, br s)。

実施例 131

N-[3-[6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]フェニル]-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

N-[3-[6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-[(1-ピペリジニル)メチル]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]フェニル]メタンスルホンアミド (0.64 g, 1.19 mmol) およびトリエチルアミン (0.496 mL, 3.57 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (0.184 mL, 2.38 mmol) を加え、混合物を 20 分間加熱還流した。反応液を冷却した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供した後、メタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (0.45 g, 収率 61%) を得た。

融点 118-119 °C。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.10-1.31 (15H, m), 1.42 (6H, br s), 2.35 (4H, br s), 2.60-2.83 (4H, m), 3.43 (2H, s), 3.55 (6H, s), 4.08 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.50-7.60 (3H, m)。

20 実施例 132

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-(2-メチルエチル)-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (0.30 g, 0.933 mmol)、2-プロパノール (0.357 mL, 4.67 mmol) および濃硫酸 (0.995 mL, 18.7 mmol) の混合物を、55 °C で 1 時間攪拌した。反応液を過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供した後酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.18 g, 収率 53%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.27 (6H, s), 1.38 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 2.15 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.25-3.46 (1H, m), 7.37 (5H, m)。

実施例 1 3 3

- 5 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-5-(1-メチルエチル)-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 1 1 4 と同様の方法により、3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリノールから、表題化合物の遊離塩基を油状物として得た。収率 69%。この遊離塩基を 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 65%。

10

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 1.45 (6H, s), 2.12 (2H, s), 3.17 (2H, s), 3.23-3.45 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.52-7.78 (5H, m)。

実施例 1 3 4

- 15 6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-5-(1-メチルエチル)-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 1 1 4 と同様の方法により、3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリノールおよびエタノールから、表題化合物の遊離塩基を油状物として得た。収率 40%。この遊離塩基を 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 39%。

20

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (6H, s), 1.32 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.45 (6H, s), 2.11 (2H, s), 3.17 (2H, s), 3.31-3.46 (1H, m), 4.33 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.52-7.78 (5H, m)。

25

実施例 1 3 5

酢酸 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-5-(1-メチルエチル)-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イルエステル塩酸塩

実施例 1 1 8 と同様の方法により、3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル

-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールから、表題化合物の遊離塩基を得た。収率 93%。これを 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 87%。

非晶質。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.19 (6H, s), 1.26 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 1.48 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.35 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.35 (1H, septet, $J=7.0$ Hz), 7.60-7.80 (5H, m)。

実施例 1 3 6

- 10 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

窒素雰囲気下、3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (0.80 g, 2.49 mmol)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (0.258 mL, 2.61 mmol) および炭酸カリウム (0.361 g, 2.61 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 懸濁液を、80 °C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 9:1) に供し、表題化合物の遊離塩基 (0.93 g, 定量的) を油状物として得た。

一部を 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。

- 20 非晶質。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.23 (6H, s), 1.46 (6H, s), 1.78 (3H, s), 2.17 (2H, s), 3.15 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.02 (1H, s), 5.08 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.61-7.80 (5H, m)。

実施例 1 3 7

- 25 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-5-(2-メチル-2-プロペニル)-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール

窒素雰囲気下、3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (0.78 g, 2.08 mmol) の N,N-ジエチルアニリン (4 mL) 溶液を、205 °C で 4.5 時間攪拌した。反応液

を冷却した後ヘキサンを加え、析出結晶をろ取した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.41 g、収率 53%) を得た。

融点 196-198 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.84 (3H, s), 2.17 (2H, s), 2.59 (2H, s), 3.37 (2H, s), 4.51 (1H, s), 4.80 (1H, s), 7.37 (5H, s)。

実施例 1 3 8

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-[(2-プロピニル)オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

窒素雰囲気下、3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (1.00 g、3.11 mmol)、プロパルギルブロミド (0.305 mL、3.42 mmol)、炭酸カリウム (0.473 g、3.42 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を、60 °C で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、表題化合物の遊離塩基 (1.11 g、定量的) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.55 (1H, t, J=2.4 Hz), 2.70 (2H, s), 4.83 (2H, d, J=2.4 Hz), 6.77 (1H, s), 7.39 (5H, s)。

一部を 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。

20 非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.18 (2H, s), 3.17 (2H, s), 3.76 (1H, s), 5.02 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.62-7.80 (5H, m)。

実施例 1 3 9

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイルクロリド塩酸塩

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (0.30 g、0.721 mmol) および塩化チオニル (1 mL) の混合物を、70 °C で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物 (0.30 g、収率 96%) を得た。このものは、これ以上精製せずに次の反応に用いた。

実施例 140

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイルクロリド塩酸塩

5 実施例 139 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩を用いて表題化合物を非晶質として得た。収率 96%。このものは、これ以上精製せずに次の反応に用いた。

実施例 141

10 N-(4-ピリジニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

4-アミノピリジン (71.5 mg、0.760 mmol) およびトリエチルアミン (0.116 mL、0.829 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、氷冷下で 4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイルクロリド塩酸塩 (0.30 g、0.691 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 19:1) に供し、表題化合物の遊離塩基 (0.31 g、収率 98%) を油状物として得た。これを 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、減圧濃縮し、メタノール-酢酸エチルから再結晶し、
15 表題化合物 (0.29 g、収率 74%) を得た。

融点 194-198 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.20 (2H, s), 3.96 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.84 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.45 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.63 (2H, d, J=7.0 Hz), 8.82 (2H, d, J=7.0 Hz), 12.55 (1H, s)。

25 実施例 142

N-(3-ピリジニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

実施例 141 と同様の方法により、3-アミノピリジンを用いて表題化合物を得た。収率 85%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.23 (2H, s), 3.20 (2H, s),
3.96 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.84 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.08-8.17 (1H, m), 8.46
(2H, d, J=8.0 Hz), 8.71 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.10 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.56 (1H,
5 s), 12.15 (1H, s)。

実施例 1 4 3

N-(2-ピリジニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

実施例 1 4 1 と同様の方法により、2-アミノピリジンを用いて表題化合物を得た。

10 収率 74%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.20 (2H, s),
3.96 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.38-7.46 (1H, m), 7.83 (2H, d, J=7.8 Hz),
7.91-7.99 (1H, m), 8.12-8.20 (1H, m), 8.37 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.53 (1H, d,
15 J=4.4 Hz), 12.04 (1H, s)。

実施例 1 4 4

N-(4-ピリジニルメチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

実施例 1 4 1 と同様の方法により、4-(アミノメチル)ピリジンを用いて表題化合
20 物を得た。収率 75%。

融点 220-225 °C (メタノール-酢酸エチル)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.48 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.19 (2H, s),
3.95 (3H, s), 4.77 (2H, d, J=5.4 Hz), 7.13 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.4 Hz),
7.98 (2H, d, J=6.2 Hz), 8.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.87 (2H, d, J=6.2 Hz),
25 9.96-10.03 (1H, m)。

実施例 1 4 5

N-(3-ピリジニルメチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

実施例 1 4 1 と同様の方法により、3-(アミノメチル)ピリジンを用いて表題化合

物を得た。定量的。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.18 (2H, s),
3.95 (3H, s), 4.70 (2H, d, J=4.0 Hz), 7.12 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=8.0 Hz),
5 8.01-8.08 (1H, m), 8.22 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.58 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.85 (1H,
d, J=5.2 Hz), 8.95 (1H, s), 9.95-10.04 (1H, m)。

実施例 1 4 6

N-(2-ピリジニルメチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

10 実施例 1 4 1 と同様の方法により、2-(アミノメチル)ピリジンを用いて表題化
合物を得た。収率 75%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.48 (6H, s), 2.21 (2H, s), 3.19 (2H, s),
3.95 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.90-8.04
15 (2H, m), 8.24 (2H, d, J=7.2 Hz), 8.46-8.55 (1H, m), 8.85 (1H, d, J=4.8 Hz),
10.05 (1H, s)。

実施例 1 4 7

N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テ
トラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

20 実施例 1 4 1 と同様の方法により、4-(2-アミノエチル)ピリジンを用いて表題化
合物を得た。収率 83%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.18 (2H, s), 3.16-3.27 (4H,
m), 3.65-3.76 (2H, m), 3.95 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=7.6 Hz),
25 7.96-8.12 (4H, m), 8.84 (2H, d, J=5.6 Hz), 9.25 (1H, br s)。

実施例 1 4 8

N-(4-ピリジニルメチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

4-(アミノメチル)ピリジン (0.129 mL、1.27 mmol) およびトリエチルアミン

(0.193 mL、1.38 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、氷冷下で 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイルクロリド塩酸塩 (0.50 g、1.15 mmol) を加え、混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、
5 酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (0.32 g、収率 59%) を得た。融点 197-198 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.59 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.61 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=5.8 Hz),
10 7.41-7.53 (3H, m), 7.93-8.01 (2H, m), 8.51-8.56 (2H, m)。

実施例 149

N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 148 と同様の方法により、4-(2-アミノエチル)ピリジンを用いて表題化合物を得た。収率 68%。
15

融点 144-145 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.70 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.65 (1H, br s), 7.17 (2H, d, J=6.2 Hz), 7.41-7.50 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.81-7.87
20 (1H, m), 8.51 (2H, d, J=6.2 Hz)。

実施例 150

N-(2-ピリミジニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

2-アミノピリミジン (72.3 mg、0.760 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液に 4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイルクロリド塩酸塩 (0.30 g、0.691 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後に減圧濃縮し、表題化合物 (0.29 g、収率 79%) を
25

得た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.48 (6H, s), 2.18 (2H, s), 3.20 (2H, s), 3.97 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.38-7.51 (1H, m), 7.83 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.50
5 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.92-9.98 (2H, m), 11.82 (1H, br s)。

実施例 1 5 1

N-ピラジニル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

アミノピラジン (72.3 mg, 0.760 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液に 4-(3,4,8,9-
10 テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イ
ル)ベンゾイルクロリド塩酸塩 (0.30 g, 0.691 mmol) を加え、混合物を室温で 5
時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出
した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 19:1) に供し、表題化合物 (0.27 g,
15 収率 86%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.27 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.72 (2H, s),
3.93 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.4 Hz),
8.27-8.33 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.61 (1H, br s), 9.75 (1H, d, J=1.6
20 Hz)。

実施例 1 5 2

N-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-
テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 1 5 1 と同様の方法により、3-アミノ-6-クロロピリダジンをを用いて表題化
25 合物を得た。収率 85%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.27 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.71 (2H, s),
3.93 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.25 (1H, d, J=9.2 Hz),
7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.18 (1H, br s)。

実施例 1 5 3

N-(4-ピリジニル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

- 4-アミノピリジン (0.119 g, 1.27 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に 3-(3,4,8,9-
5 テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイルクロリド塩酸塩 (0.50 g, 1.15 mmol) を加え、混合物を 50 °C で 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (0.25 g、収率 48%) を得た。

- 10 融点 175-176 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.48-7.58 (2H, m), 7.72-7.88 (2H, m), 8.00-8.06 (2H, m), 8.48-8.54 (2H, m), 9.71 (1H, br s)。

実施例 1 5 4

- 15 N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (2.17 g, 5.22 mmol) および塩化チオニル (2 mL) の混合物を、70 °C で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にトルエンを加えて、再び減圧濃縮した。4-アミノ-3,5-ジクロロピリジン (0.50 g, 3.07 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を氷冷し、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (0.379 g, 10.4 mmol) を加え、さらに先に調製した酸クロリドを加えた。混合物を室温で 30 分間撹拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフ
20 ー (酢酸エチル) に供した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.35 g、収率 22%) を得た。

融点 227-228 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.52 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.69 (1H, t, J=7.8 Hz),

8.00-8.06 (2H, m), 8.57 (2H, s), 9.02 (1H, br s)。

実施例 1 5 5

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステル塩酸塩

- 5 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (5.00 g, 12.0 mmol)、グリシンエチルエステル塩酸塩 (1.85 g, 13.2 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水
- 10 和物 (2.03 g, 13.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液にトリエチルアミン (5.86 mL, 42.0 mmol) を加え、さらに 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (3.00 g, 15.6 mmol) を加えた。混合物を室温で 5 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。これを酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水洗、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、表題化合物の遊離塩基 (5.05 g, 収率 94%) を得た。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.31 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.21-4.30 (4H, m), 6.62 (1H, s), 6.89-6.95 (1H, m), 7.42-7.55 (2H, m), 7.83-7.91 (2H, m)。

一部を 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後に減圧濃縮し、表題化合物を得た。

- 20 非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (6H, s), 1.22 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.47 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.78 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.8 Hz), 7.12 (1H, s), 7.75-7.83 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.22-8.29 (1H, m), 9.28-9.35 (1H, m)。

- 25 実施例 1 5 6

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン塩酸塩

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステル (5.00 g, 11.1 mmol)

のエタノール (20 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に 5 M 塩酸 (7.5 mL) を加えて、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮する操作を 3 回繰り返した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出物をろ取、乾燥し、表題化合物 (5.15 g、収率 98%) を得た。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.21 (2H, s), 3.18 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.96-4.06 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.70-7.82 (2H, m), 8.18-8.28 (2H, m), 9.20-9.28 (1H, m)。

10 実施例 157

N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン塩酸塩 (0.80 g、1.69 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (0.285 g、1.86 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.422 g、2.20 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。これに濃アンモニア水 (1.7 mL) を加え、室温でさらに 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール 19:1) に供し、表題化合物 (0.43 g、収率 58%) を得た。一部を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶した。

融点 141-142 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.08 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 5.72 (1H, br s), 6.33 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.43-7.55 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.89-7.99 (2H, m)。

実施例 158

N-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 157 と同様の方法により、40% メチルアミン/メタノール溶液を用いて表題化合物を得た。収率 40%。

融点 212-213 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.83 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.93 (3H, s), 4.05 (2H, d, J=4.8 Hz), 6.21 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.42-7.55 (3H, m), 7.88-7.96 (2H, m)。

実施例 159

N-[2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

10 N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン塩酸塩 (0.80 g, 1.69 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (0.285 g, 1.86 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.707 mL, 5.07 mmol) およびアニリン (0.170 mL, 1.86 mmol) を加え、さらに 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.422g, 2.20 mmol) を加えて、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 から酢酸エチル/メタノール 19:1) に供し、表題化合物 (0.30 g、収率 35%) を得た。

20 非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.62 (1H, s), 7.10 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.26-7.41 (3H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 7.87-7.94 (2H, m), 8.06-8.15 (1H, m), 8.90 (1H, s)。

25 実施例 160

N-[2-オキソ-2-[(4-ピリジニルメチル)アミノ]エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 159 と同様の方法により、4-(アミノメチル)ピリジンを用いて表題化合物

物を得た。収率 62%。

融点 197-198 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.12 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.43 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.62 (1H, s),
5 7.11-7.19 (3H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.84-7.91 (1H, m),
7.97 (1H, s), 8.48-8.55 (2H, m)。

実施例 161

N-[2-オキソ-2-[[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ]エチル]-3-[3,4,8,9-テトラ
ヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベン
10 ズアミド

実施例 159 と同様の方法により、4-(2-アミノエチル)ピリジンを用いて表題化
合物を得た。収率 82%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.66 (2H, s), 2.81
15 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.52 (2H, q, J=6.0 Hz), 3.92 (3H, s), 3.97 (2H, d, J=5.4
Hz), 6.61 (1H, s), 6.72-6.78 (1H, m), 7.10 (2H, d, J=6.2 Hz), 7.41-7.50 (2H,
m), 7.76-7.81 (1H, m), 7.88-7.94 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.41-8.47 (2H, m)。

実施例 162

N-[2-(3-ピリジニル)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テ
20 トラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および
3-(2-アミノエチル)ピリジンから、表題化合物を得た。収率 88%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.68 (2H, s),
25 2.87-2.96 (2H, m), 3.69 (2H, q, J=6.6 Hz), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.71
(1H, br s), 7.21-7.28 (1H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.80-7.86
(2H, m), 8.48-8.50 (2H, m)。

実施例 163

N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 1 5 9 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および
5 2-(2-アミノエチル)ピリジンから、表題化合物を得た。収率 71%。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.09 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.85 (2H, q, $J=6.2$ Hz), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.10-7.22 (2H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.58-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, m),
10 7.84-7.90 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=4.4$ Hz)。

実施例 1 6 4

N-[3-(4-ピリジニル)プロピル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 1 5 9 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および
15 4-(3-アミノプロピル)ピリジンから、表題化合物を得た。収率 63%。

融点 175-176 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.82-1.99 (2H, m), 2.16 (2H, s), 2.62-2.72 (4H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.92 (3H, s), 6.60-6.65 (1H, m),
20 7.13 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.43-7.46 (2H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.50 (2H, d, $J=6.0$ Hz)。

実施例 1 6 5

N-[3-(3-ピリジニル)プロピル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 1 5 9 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および
25 3-(3-アミノプロピル)ピリジンから、表題化合物を得た。収率 55%。

融点 161-162 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.79-1.95 (2H, m), 2.14-2.18

(2H, m), 2.60-2.69 (4H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.81-6.90 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.42-8.47 (2H, m)。

実施例 166

- 5 N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および 1-(3-アミノプロピル)イミダゾールから、表題化合物を得た。収率 70%。

- 10 融点 104-106 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.04 (2H, quintet, J=7.0 Hz), 2.18 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.36-3.47 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.62 (1H, s), 6.90-6.97 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.44-7.50 (3H, m), 7.85-7.90 (2H, m)。

- 15 実施例 167

N-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および

- 20 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミドから、表題化合物を得た。収率 85%。

融点 138-139 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.15 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.91-2.98 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.93 (3H, s), 5.22 (2H, br s), 6.62 (1H, s), 6.78-6.84 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=4.8 Hz),

- 25 7.73-7.80 (3H, m), 7.83-7.89 (1H, m)。

実施例 168

N-(ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン-3-イル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-

3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および
3-アミノヘキサヒドロ-2-アゼピノンから、表題化合物を得た。収率 65%。

融点 187-188 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.30 (6H, s), 1.50-2.25 (6H,
5 m), 2.16 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.18-3.40 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.68-4.77
(1H, m), 6.41 (1H, br. s), 6.62 (1H, s), 7.41-7.49 (2H, m), 7.75-7.80 (1H,
m), 7.88-7.96 (2H, m)。

実施例 169

N-(ヘキサヒドロ-5-オキソ-1,4-チアゼピン-6-イル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-
10 6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミ
ド

実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および
6-アミノ-1,4-チアゼピン-5-オンから、表題化合物を得た。収率 51%。

15 融点 206-207 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.50-2.89 (3H,
m), 2.71 (2H, s), 2.87-2.97 (1H, m), 3.58-3.83 (2H, m), 3.93 (3H, s),
5.05-5.13 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.80-6.88 (1H, m), 7.45-7.50 (2H, m),
7.89-7.96 (3H, m)。

20 実施例 170

N-[2-(4-ピリジニルアミノ)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および
25 4-[(2-アミノエチル)アミノ]ピリジンから、表題化合物を得た。収率 53%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.66 (2H, s),
3.30-3.39 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.92 (3H, s), 5.12-5.18 (1H, m), 6.44
(2H, d, J=5.2 Hz), 6.62 (1H, s), 7.38-7.44 (3H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.14

(2H, d, $J=5.2$ Hz)。

実施例 171

N-[2-(2-ピリジニルアミノ)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

- 5 実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および 2-[(2-アミノエチル)アミノ]ピリジンから、表題化合物を得た。収率 33%。

非晶質。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (12H, s), 2.14 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.63 (4H, s),
10 3.93 (3H, s), 4.91 (1H, br s), 6.40-6.52 (2H, m), 6.64 (1H, s), 7.29-7.39 (1H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.90-7.99 (2H, m), 8.49 (1H, br s)。

実施例 172

- N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-
15 テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

実施例 155 と同様の方法により、N,N-ジエチルエチレンジアミンを用いて表題化合物を得た。収率 47%。

非晶質。

- ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.22 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 1.24 (6H, s), 1.48 (6H, s), 2.20
20 (2H, s), 3.12-3.32 (4H, m), 3.62-3.81 (6H, m), 3.95 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.72-7.81 (2H, m), 8.25-8.34 (2H, m)。

実施例 173

- N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミ
25 ド二塩酸塩

実施例 155 と同様の方法により、3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを用いて表題化合物を得た。収率 49%。

非晶質。

- ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (6H, s), 1.43 (6H, s), 2.17-2.80 (14H, m), 2.96-

3.22 (2H, m), 3.85 (2H, br s), 3.95 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.72-7.79 (2H, m), 8.14-8.19 (1H, m), 8.27 (1H, s)。

実施例 174

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

実施例 155 と同様の方法により、3-アミノ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを用いて表題化合物を得た。収率 49%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.48 (6H, s), 1.88-2.38 (7H, m), 3.18-3.83 (8H, m), 3.97 (3H, s), 4.27-4.48 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.70-7.78 (2H, m), 8.22-8.33 (1H, m), 8.43 (1H, s)。

実施例 175

N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 159 と同様の方法により、4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩およびグリシンアミド塩酸塩から、表題化合物を得た。収率 31%。

融点 135-136 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.13 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.85 (1H, br s), 6.56-6.65 (2H, m), 7.44-7.57 (3H, m), 7.86 (2H, d, J=8.0 Hz)。

実施例 176

2-メチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]アラニン エチルエステル

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (0.80 g, 1.92 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (0.324 g, 2.11 mmol)、2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩 (0.355 g, 2.11 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、トリエチ

ルアミン (0.938 mL、6.72 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ
ル)カルボジイミド塩酸塩 (0.479 g、2.50 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時
間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、
減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/
5 メタノール 1:1) に供した後、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶し、
表題化合物 (0.63 g、収率 67%) を得た。

融点 114-115 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (6H, s), 1.67
(6H, s), 2.17 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.23 (2H, q, J=7.0 Hz),
10 6.62 (1H, s), 6.88 (1H, br s), 7.42-7.51 (2H, m), 7.81-7.91 (2H, m)。

実施例 177

2-メチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]アラニン塩酸塩
2-メチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
15 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]アラニン エチルエステル (2.60 g、
5.28 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0 mL)
を加え、混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸 (13.5 mL) を加
え、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮する操作
を 3 回繰り返した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、表題化合物 (2.38 g、収率
20 90%) を得た。

融点 197-201 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, br s), 1.49 (6H, s), 1.53 (6H, s), 2.22-2.30
(2H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.95 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.65-7.78 (2H, m),
8.16-8.22 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.90 (1H, m)。

25 実施例 178

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メト
キシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
2-メチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]アラニン塩酸塩 (1.85 g、3.69 mmol)、

- 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (0.622 g, 4.06 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.920 g, 4.80 mmol) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。これに濃アンモニア水 (3.7 mL) を加え、室温でさらに 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 9:1 から酢酸エチル/メタノール 19:1) に供した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (1.05 g, 収率 61%) を得た。

融点 129-131 °C。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.69 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.58 (1H, br s), 6.48 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.42-7.48 (2H, m), 7.86-7.90 (2H, m)。

実施例 179

N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ

- 15 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (0.80 g, 1.92 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (0.324 g, 2.11 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

- 20 (0.479 g, 2.50 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液に 40% メチルアミン/メタノール溶液 (1.0 mL) を加え、混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (0.39 g, 収率 62%) を得た。

- 25 融点 206-207 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.67 (2H, s), 2.98 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 3.93 (3H, s), 6.58-6.70 (1H, m), 6.62 (1H, s), 7.40-7.48 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.83-7.90 (1H, m)。

[別途合成法]

- 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (1.13 g, 4.50 mmol)、3-シアノ-N-メチルベンズアミド (0.60 g, 3.75 mmol)、酢酸 (4 mL) およびトルエン (6 mL) の混合物を氷冷し、濃硫酸 (0.519 mL, 9.75 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した後、反応液を室温に戻して水を加えた。これをジエチルエーテルで洗浄した後、水層を濃アンモニア水で塩基性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、0.79 g を得た。これを酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (0.61 g、収率 42 %) を得た。

融点 202-203 °C。

10 実施例 180

N-エチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

- 実施例 157 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および 70% エチルアミン水溶液から、表題化合物を得た。収率 58%。

融点 186-187 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, J=5.4 Hz), 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.41-3.55 (2H, m), 3.93 (3H, s), 6.38-6.45 (1H, m), 6.62 (1H, s), 7.42-7.48 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.85-7.91 (1H, m)。

20 実施例 181

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-N-フェニル-1-フロ[2,3-h]イソキノリンアミン

- N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-N'-フェニル尿素 (0.68 g, 1.85 mmol) のオキシ塩化リン (3 mL) 溶液に五酸化二リン (0.68 g, 2.41 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 10 分間攪拌した。反応混合物を過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:2) に供し、表題化合物 (0.34 g、収率 52%) を得た。一部をヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。

融点 135-136 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.79 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.59 (1H, br s), 6.52 (1H, s), 6.88-6.93 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.29-7.37 (2H, m)。

5 実施例 182

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-3,3,8,8-テトラメチル-1-フロ[2,3-h]イソキノリンアミン

N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-N'-(4-メトキシフェニル)尿素 (1.00 g、2.51 mmol)、オキシ塩化リン (1.92 g、12.6 mmol) およびトルエン (10 mL) の混合物を、室温で 2 時間、さらに 80 °C で 30 分間攪拌した。反応液を過剰の水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:3) に供し、表題化合物 (0.50 g、収率 52%) を得た。一部をヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。

15 融点 139-140 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.78 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.62 (1H, br s), 6.52 (1H, s), 6.81-6.93 (4H, m)。

実施例 183

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(1-ピペリジニル)フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

20 実施例 182 と同様の方法により、N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-1-ピペリジンカルボキサミドから表題化合物の遊離塩基を得た。これをエタノールに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた後、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、表題化合物を得た。収率 20%。

25

融点 137-139 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.42 (6H, s), 1.64 (6H, s), 2.86 (2H, s), 3.12 (2H, s), 3.42-3.75 (4H, m), 3.86 (3H, s), 6.96 (1H, s), 9.31 (1H, s)。

実施例 184

8',9'-ジヒドロ-6'-メトキシ-8',8'-ジメチル-1'-フェニルスピロ[シクロヘキサン-1,3'(4'H)-フロ[2,3-h]イソキノリン]塩酸塩

- 5 5-(シクロヘキシリデンメチル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチルベンゾフラン (0.85 g, 3.12 mmol) およびベンゾニトリル (0.350 mL, 3.43 mmol) の酢酸 (4 mL) 溶液に濃硫酸 (0.333 mL, 6.24 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 10 分間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基 (0.54 g, 収率 46%) を油状物として得た。これをエタノールに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた後、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテルから沈殿させ、表題化合物 (0.51 g, 収率 40%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.25-1.85 (10H, m), 2.15 (2H, s), 3.31 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.19 (1H, s), 7.58-7.80 (5H, m)。

15 実施例 185

8',9'-ジヒドロ-6'-メトキシ-1'-(4-メトキシフェニル)-8',8'-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,3'(4'H)-フロ[2,3-h]イソキノリン]塩酸塩

実施例 184 と同様の方法により、4-メトキシベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 45%。

20 非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (6H, s), 1.32-1.80 (10H, m), 2.31 (2H, s), 3.33 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6 Hz)。

実施例 186

25 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(1-メチルエトキシ)-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 99 と同様の方法により 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールおよび 2-ヨードプロパンから表題化合物の遊離塩基を得た。これをヘキサンに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶

液を加え、減圧濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物を得た。収率 71%。

融点 154-155 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.44 (6H, s), 2.15 (2H, s), 3.15 (2H, s), 4.82-4.95 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.62-7.77 (5H, m)。

実施例 187

6-(シクロペンチルオキシ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 99 と同様の方法により 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールおよびブromoシクロペンタンから表題化合物を得た。収率 43%。

融点 73-74 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.55-2.00 (8H, m), 2.15 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.84-4.92 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 188

酢酸 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イルエステル塩酸塩

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (567 mg, 1.76 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液に無水酢酸 (2 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (533 mg, 収率 76%) を得た。

融点 155-165 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.37 (2H, s), 2.31 (3H, s), 3.16 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.66-7.80 (5H, m)。

実施例 189

安息香酸 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]
イソキノリン-6-イルエステル塩酸塩

実施例 188 と同様の方法によりベンゾイルクロリドを用いて表題化合物を得た。

5 収率 75%。

融点 160-165 °C (酢酸エチル)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.23 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.28 (2H, s), 3.18 (2H, s),
7.34 (1H, s), 7.60-7.85 (8H, m), 8.14 (2H, d, $J = 7.4$ Hz)。

実施例 190

10 6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]
イソキノリン

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノ
リノール (495 mg, 1.54 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に
水素化ナトリウム (66% 油分散物) (61 mg, 1.69 mmol) および 1-ヨードブタン
15 (0.19 mL, 1.65 mmol) を順に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水に
注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水 (2 回) および飽和塩化
ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後
3:1) に供し、ヘキサンから再結晶して表題化合物 (357 mg, 収率 61%) を得た。

20 融点 99-101 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.39-1.58
(2H, m), 1.68-1.90 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.67 (2H, s), 4.10 (2H, t, $J = 7.0$
Hz), 6.60 (1H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 191

25 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-プロポキシフロ
[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 190 と同様の方法により 1-ヨードプロパンを用いて表題化合物の遊離
塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、
減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 91%。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.23 (6H, s), 1.44 (6H, s), 1.68–1.88 (2H, m), 2.16 (2H, s), 3.15 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.60–7.80 (5H, m)。

5 実施例 192

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-(フェニルメトキシ)フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 190 と同様の方法によりベンジルブロミドを用いて表題化合物を得た。

収率 74%。

10 融点 129–131 °C (ジエチルエーテル–ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.18 (2H, s), 2.62 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.30–7.48 (10H, m)。

実施例 193

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-(2-ピリジニルメトキシ)フロ[2,3-h]イソキノリン二塩酸塩

15

実施例 190 と同様の方法により 2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール–酢酸エチルから結晶化させて表題化合物を得た。収率 90%。

20 融点 170–210 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (6H, s), 1.69 (6H, s), 2.25 (2H, s), 3.05 (2H, s), 5.92 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.57–7.74 (5H, m), 7.85–7.95 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.42–8.56 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。

実施例 194

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-(3-ピリジニルメトキシ)フロ[2,3-h]イソキノリン

25

実施例 190 と同様の方法により 3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 85%。

融点 112–115 °C (ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.70 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 7.4, 4.8$ Hz), 7.43 (5H, s), 7.80 (1H, dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)。

5 実施例 195

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-(4-ピリジニルメトキシ)フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 190 と同様の方法により 4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 79%。

10 融点 122-124 °C (ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.61 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.53 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 7.38 (5H, s), 8.61 (2H, d, $J = 6.2$ Hz)。

実施例 196

15 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-[(3-フェニル-2-プロペニル)オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 190 と同様の方法によりシンナミルクロリドを用いて表題化合物を得た。収率 78%。

融点 121-123 °C (ヘキサン-ジエチルエーテル)。

20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13 (6H, s), 1.21 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.63 (2H, s), 4.78 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.45-6.59 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.28-7.52 (10H, m)。

実施例 197

25 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-(3-フェニルプロポキシ)フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 190 と同様の方法により 1-ブロモ-3-フェニルプロパンを用いて表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物を得た。収率 89%。

融点 165-180 °C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.02-2.16 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.74 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.14 (2H, s), 4.19 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.18-7.38 (5H, m), 7.63-7.80 (5H, m), 12.68 (1H, br s)。

実施例 198

- 5 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 190 と同様の方法により 1-ブロモ-5-フェニルペンタンを用いて表題化合物を得た。収率 79%。

融点 104-106 °C (ヘキサン)。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.45-1.94 (6H, m), 2.17 (2H, s), 2.64 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.67 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.58 (1H, s), 7.17-7.35 (5H, m), 7.38 (5H, s)。

実施例 199

- 15 炭酸 エチル (3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)エステル塩酸塩

実施例 190 と同様の方法によりクロロギ酸エチルを用いて表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物を得た。収率 71%。
融点 144-147 °C。

- 20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (6H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.45 (6H, s), 2.25 (2H, s), 3.16 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.65-7.80 (5H, m)。

実施例 200

- 25 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 190 と同様の方法により 5-クロロ-1-フェニル-1H-テトラゾールを用いて表題化合物を得た。収率 88%。

融点 191-193 °C (ジエチルエーテル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.71 (2H, s), 7.09

(1H, s), 7.41 (5H, s), 7.50-7.62 (3H, m), 7.82-7.88 (2H, m)。

実施例 201

6-(フルオロメトキシ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 5 実施例 190 と同様の方法によりプロモフルオロメタンを用いて表題化合物を得た。収率 75%。

融点 120-122 °C (ヘキサソージエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.69 (2H, s), 5.80 (2H, d, J = 54.2 Hz), 6.85 (1H, s), 7.40 (5H, s)。

10 実施例 202

2-[[[(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]メチル] -1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

実施例 190 と同様の方法により N-(プロモメチル)フタルイミドを用いて表題化合物を得た。収率 92%。

- 15 融点 191-193 °C (ジエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (6H, s), 1.24 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.62 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.38 (5H, s), 7.75-7.79 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m)。

実施例 203

- 20 [(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]酢酸 メチルエステル

実施例 190 と同様の方法によりプロモ酢酸メチルを用いて表題化合物を得た。収率 72%。

融点 82-84 °C (ヘキサソージエチルエーテル)。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 204

2-[(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]アセトアミド

[(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノ

- ノリン-6-イル)オキシ]酢酸 メチルエステル (501 mg, 1.27 mmol) およびシアン化ナトリウム (6.2 mg, 0.127 mmol) の混合物に 5 M アンモニア/メタノール溶液 (7 mL) を加え、封管中、45 °C で 5 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物 (409 mg, 収率 85%) を得た。融点 117-119 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.20 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.63 (1H, br s), 6.63 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 7.39 (5H, s)。

10 実施例 205

[(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]酢酸塩酸塩

- [(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]酢酸 メチルエステル (1.23 g, 3.13 mmol) のメタノール (6 mL) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.13 mL, 6.26 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に水を注ぎ、2 M 塩酸で中和、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.17 mL, 4.68 mmol) を加え、減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、不溶物をろ過し、母液を減圧濃縮した。同様の操作を 2 回繰り返した後、表題化合物 (1.17 g, 収率 90%) を得た。

20 非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, s), 1.54 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.93 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.48-7.70 (5H, m)。

実施例 206

- N-メチル-2-[(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]アセトアミド塩酸塩

[(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]酢酸塩酸塩 (435 mg, 1.05 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に N,N'-カルボニルジイミダゾール (187 mg, 1.15 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。メチルアミン塩酸塩 (78 mg, 1.15 mmol) および

トリエチルアミン (0.32 mL, 2.31 mmol) を加え、さらに 5 時間室温で攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で 2 回洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物 (330 mg、収率 73%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.66 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.13 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.63-7.80 (5H, m), 8.17 (1H, d, J = 4.8 Hz)。

実施例 207

N,N-ジメチル-2-[(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]アセトアミド
[(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]酢酸塩酸塩 (604 mg, 1.45 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.22 mL, 1.60 mmol) を加え、室温で 3 分間、N,N'-カルボニルジイミダゾール (259 mg, 1.60 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 M ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (0.80 mL, 1.60 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (422 mg、収率 72%) を得た。

融点 120-140 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.69 (2H, s), 2.99 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.39 (5H, s)。

実施例 208

2-[(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]エタンアミン

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリノール (1.20 g, 3.73 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (142 mg, 3.92 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌し、N-(2-プロモエチル)フタルイミド (949 mg, 3.73 mmol) を加え、室温で 1 時間、続いて 60 °C で 3 時間攪拌した。N-(2-プロモエチル)フタルイミド (949 mg, 3.73 mmol) および炭酸カリウム (542 mg, 3.92 mmol) を室温で追加し、50 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で 2 回洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後酢酸エチル) に供し、2-[2-[(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]エチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (707 mg、収率 38%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.13 (2H, s), 2.62 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.39 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.70 (1H, s), 7.35-7.37 (5H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m)。

2-[2-[(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル)オキシ]エチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (708 mg, 1.42 mmol) を エタノール (7 mL) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (0.072 mL, 1.50 mmol) を加え、80 °C で 1.5 時間攪拌した。不溶物をろ取し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に希水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後酢酸エチル) に供し、ヘキサノージエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (56 mg、収率 11%) を得た。

融点 77-79 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.11 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.08-4.18 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 209

2-[(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソ

キノリン-6-イル)オキシ]エタノール

- 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリノール (459 mg, 1.43 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.5 mL) 溶液に 2-ブロモエタノール (0.11 mL, 1.57 mmol) および炭酸カリウム (217 mg, 1.57 mmol) を加え、60 °C で 36 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 回) で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、ヘキサノージエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (366 mg、収率 70%) を得た。

融点 90-92 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.65 (1H, s), 7.39 (5H, s)。

実施例 210

- 6-(2-フルオロエトキシ)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン

実施例 209 と同様の方法により 1-ブロモ-2-フルオロエタンを用いて表題化合物を得た。収率 56%。

融点 77-79 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.67 (2H, s), 4.29-4.47 (2H, m), 4.64-4.92 (2H, m), 6.65 (1H, s), 7.39 (5H, s)。

実施例 211

ジメチルカルバモチオ酸 0-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル)エステル

- 実施例 209 と同様の方法によりジメチルチオカルバモイルクロリドを用いて表題化合物を得た。定量的。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.45 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.35-7.47 (5H, m)。

実施例 2 1 2

ジメチルカルバモチオ酸 0-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)エステル塩酸塩

- 5 ジメチルカルバモチオ酸 0-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)エステル (902 mg, 2.21 mmol) を酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.55 mL) を加えた。得られた混合物を減圧濃縮し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (946 mg、収率 96%) を得た。

融点 170-180 °C。

- 10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.18 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.36 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.66-7.82 (5H, m)。

実施例 2 1 3

ジメチルカルバモチオ酸 S-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)エステル塩酸塩

- 15 ジメチルカルバモチオ酸 0-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル)エステル (4.92 g, 12.0 mmol) を 190 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。
20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.05 (3H, br s), 3.10 (3H, br s), 7.11 (1H, s), 7.40 (5H, s)。

これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (404 mg、収率 8.2%) を得た。

融点 146-148 °C。

- 25 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.94 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.15 (2H, s), 7.40 (1H, s), 7.66-7.77 (5H, s)。

実施例 2 1 4

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルチオ)-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

ジメチルカルバモチオ酸 S-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル)エステル (539 mg, 1.32 mmol) の 10% 水酸化カリウム水溶液 (5 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応混合物に水を注ぎ、2 M 塩酸で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリンチオール (434 mg) を得た。

これを N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (57 mg, 1.58 mmol) を加え、室温で 20 分間、氷冷下ヨードメタン (0.098 mL, 1.58 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物 (287 mg, 収率 56%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.24 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.20 (2H, s), 2.57 (3H, s), 3.17 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.64-7.80 (5H, m)。

実施例 215

6-クロロ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリノール (1.00 g, 3.11 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液にオキシ塩化リン (0.44 mL, 4.67 mmol) を加え、90 °C で 15 時間、続いて 130 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 100:1 の後 30:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル

溶液を加え、減圧濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (380 mg、収率 33%) を得た。

融点 165-167 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.36 (6H, s), 1.71 (6H, s), 2.31 (2H, s), 3.01 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.55-7.75 (5H, m)。

実施例 2 1 6

6-クロロ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリンニ塩酸塩

実施例 2 1 5 と同様の方法により 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(4-ピリジニル)フェニル]-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールから表題化合物を得た。収率 30%。

融点 145-155 °C (エタノール-酢酸エチル)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.27 (6H, s), 1.50 (6H, s), 2.40 (2H, s), 3.17 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.85-7.87 (2H, m), 8.37-8.39 (2H, m), 8.47 (2H, d, J = 6.3 Hz), 9.13 (2H, d, J = 6.3 Hz)。

実施例 2 1 7

3,4,8,9-テトラヒドロ-N,3,3,8,8-ペンタメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリンアミン塩酸塩

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (518 mg, 1.54 mmol) および塩化アンモニウム (165 mg, 3.09 mmol) の混合物に 40% メチルアミン/メタノール溶液 (5 mL) を加え、封管中、150 °C で 15 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン 25:25:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.72 (2H, s), 2.93 (3H, s), 6.31 (1H, s), 7.40 (5H, s)。

これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して

表題化合物 (376 mg、収率 76%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.67 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.96 (2H, s), 3.03 (3H, s), 6.35 (1H, s), 7.50–7.70 (5H, m)。

5 実施例 2 1 8

3,4,8,9-テトラヒドロ-N,N,3,3,8,8-ヘキサメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリンアミン二塩酸塩

3,4,8,9-テトラヒドロ-N,3,3,8,8-ペンタメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリンアミン (321 mg, 0.865 mmol)、37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.14 mL, 1.90 mmol) およびギ酸 (0.16 mL, 4.33 mmol) の混合物を 60 °C で 1.5 時間、100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 100:1 の後 10:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (114 mg、収率 31%) を得た。融点 105–115 °C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.22 (6H, s), 1.41 (6H, s), 2.05 (2H, s), 3.05 (2H, s), 3.16 (6H, s), 6.64 (1H, s), 7.53–7.73 (5H, m), 11.69 (1H, br s)。

20 実施例 2 1 9

N-エチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリンアミン塩酸塩

実施例 2 1 7 と同様の方法により 70% エチルアミン水溶液を用いて表題化合物を得た。収率 21%。

25 非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (6H, s), 1.40 (6H, s), 1.70 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.09 (2H, s), 3.04 (2H, s), 3.26–3.50 (2H, m), 6.59 (1H, s), 7.08 (1H, br s), 7.52–7.84 (5H, m), 11.37 (1H, br s)。

実施例 2 2 0

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリンアミン

- 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン (3.77 g, 11.2 mmol) および塩化アンモニウム (1.20 g, 22.5 mmol) の混合物に 5 M アンモニア/メタノール溶液 (40 mL) を加え、封管中、
5 150 °C で 24 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を
10 5:1) に供し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (1.58 g、収率 44%) を得た。

融点 158-162 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (12H, s), 2.15 (2H, s), 2.63 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.36-7.44 (5H, m)。

15 実施例 2 2 1

N-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル)ホルムアミド

- ギ酸 (3 mL) および無水酢酸 (1 mL) の溶液を室温で 1.5 時間攪拌し、3, 4, 8, 9-
20 テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリンアミン (500 mg, 1.56 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 3.5 M 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物 (470 mg、収率 87%) を得た。

非晶質。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.69 (0.6H, s), 2.73 (1.4H, s), 7.40 (6H, s), 8.03 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 1.4 Hz)。

実施例 2 2 2

N-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル)アセトアミド

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリンアミン (542 mg, 1.69 mmol) の ピリジン (3 mL) 溶液に無水酢酸 (2 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、ヘキサジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (445 mg、収率 74%) を得た。

融点 175-180 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.20 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.71 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.83 (5H, s), 8.04 (1H, br s)。

実施例 2 2 3

N-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル)メタンスルホンアミド

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリンアミン (400 mg, 1.25 mmol) およびトリエチルアミン (0.38 mL, 2.74 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に氷冷下メタンスルホンクロリド (0.22 mL, 2.74 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 1:1) に供し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (27 mg、収率 5.4%) を得た。

融点 175-177 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.06 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.39 (5H, s)。

実施例 2 2 4

N-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル)プロパンアミド

実施例 3 0 と同様の方法により 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-

1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリンアミンおよびプロピオニルクロリドから表題化合物を得た。収率 57%。

融点 129-131 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.28 (6H, s), 2.20
5 (2H, s), 2.44 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.70 (2H, s), 7.31 (1H, s), 7.38 (5H, s),
8.07 (1H, br s)。

実施例 2 2 5

(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノ
リン-6-イル)カルバミド酸 エチルエステル

10 実施例 3 0 と同様の方法により 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-
1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリンアミンおよびクロロギ酸エチルから表題
化合物を得た。収率 3.2%。

融点 92-94 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.27 (6H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.19
15 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.81 (1H, s), 7.38 (5H, s),
7.70 (1H, br s)。

実施例 2 2 6

N-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキ
ノリン-6-イル)グリシン エチルエステル

20 実施例 2 0 9 と同様の方法により 3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル
-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリンアミンおよびプロモ酢酸エチルから表
題化合物を得た。収率 35%。

融点 79-81 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.15
25 (2H, s), 2.64 (2H, s), 3.98 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz),
4.52 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, s), 7.37 (5H, s)。

実施例 2 2 7

N-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキ
ノリン-6-イル)尿素

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリンアミン (346 mg, 1.08 mmol) およびシアン酸ナトリウム (140 mg, 2.16 mmol) のトルエン (5 mL) 懸濁液に氷冷下トリフルオロ酢酸 (0.34 mL, 4.43 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:2) に供し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (178 mg、収率 45%) を得た。

10 融点 151-153 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.26 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.85 (2H, br s), 6.72 (1H, s), 7.37 (5H, s), 7.72 (1H, s)。

実施例 2 2 8

15 N-メチル-N'-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル)尿素

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリンアミン (485 mg, 1.51 mmol) およびトリエチルアミン (0.23 mL, 1.67 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に氷冷下クロロギ酸フェニル (0.22 mL, 1.67 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。トリエチルアミン (0.12 mL, 0.84 mmol) およびクロロギ酸フェニル (0.11 mL, 0.84 mmol) を追加し、さらに 4 時間室温で攪拌した。反応混合物にメチルアミン塩酸塩 (305 mg, 4.53 mmol) およびトリエチルアミン (0.63 mL, 4.53 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した後、氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水 (2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (305 mg、収率 54%) を得た。

25

融点 209-211 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.25 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.69 (2H, s), 2.86

(3H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.86 (1H, br q, $J = 5.0$ Hz), 6.47 (1H, s), 7.37 (5H, s), 7.75 (1H, s)。

実施例 2 2 9

2-[(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ
5 [2, 3-h]イソキノリン-5-イル)メチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン
3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-
h]イソキノリン (796 mg, 2.37 mmol) を濃硫酸 (3 mL) に溶解し、N-(ヒドロキ
シメチル)フタルイミド (462 mg, 2.61 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。
反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および
10 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し
た。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
8:1 の後 5:1) に供し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して表題化合物
(506 mg、収率 43%) を得た。

融点 193-195 °C。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.12 (2H, s), 2.81 (2H, s), 3.96
(3H, s), 4.92 (2H, s), 7.37 (5H, s), 7.69-7.71 (2H, m), 7.81-7.85 (2H, m)。

実施例 2 3 0

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ
[2, 3-h]イソキノリンメタンアミン
20 2-[(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ
[2, 3-h]イソキノリン-5-イル)メチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン
(6.94 g, 14.0 mmol) の エタノール (40 mL) 懸濁液にヒドラジーン水和物 (0.71
mL, 14.7 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物にジイソプロピルエー
テルを注ぎ、析出した結晶をろ取した。ろ液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液と水
25 を加え、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリ
ウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルの後酢酸エチル/トリエチルアミ
ン 50:1) に供し、ヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物
(3.46 g、収率 68%) を得た。

融点 140-142 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.13 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.97 (3H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 2 3 1

- 5 N-[(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルプロ
[2,3-h]イソキノリン-5-イル)メチル]ホルムアミド

実施例 2 2 1 と同様の方法により 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-
テトラメチル-1-フェニル-5-フロ[2,3-h]イソキノリンメタンアミンから表題化
合物を得た。収率 84%。

- 10 融点 205-208 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.79 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.86 (1H, br s), 7.37 (5H, s), 8.17 (1H, s)。

実施例 2 3 2

- 15 N-[(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルプロ
[2,3-h]イソキノリン-5-イル)メチル]アセトアミド

実施例 3 0 と同様の方法により 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テ
トラメチル-1-フェニル-5-フロ[2,3-h]イソキノリンメタンアミンから表題化
合物を得た。収率 90%。

- 20 融点 164-166 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.97 (3H, s), 2.14 (2H, s), 2.78 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.48 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.74 (1H, br s), 7.38 (5H, s)。

実施例 2 3 3

- 25 N-[(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルプロ
[2,3-h]イソキノリン-5-イル)メチル]尿素

実施例 2 2 7 と同様の方法により 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-
テトラメチル-1-フェニル-5-フロ[2,3-h]イソキノリンメタンアミンから表題化
合物を得た。収率 59%。

融点 172-174 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.27 (1.8H, s), 1.28 (4.2H, s), 1.58 (2H, s),
2.13 (0.6H, s), 2.14 (1.4H, s), 2.77 (2H, s), 3.98 (2.1H, s), 4.00 (0.9H,
s), 4.38 (1.4H, d, J = 5.8 Hz), 4.45-4.58 (1.4H, m), 4.46 (0.6H, d, J = 5.8
5 Hz), 4.80-4.95 (0.6H, m), 7.33-7.38 (5H, m)。

実施例 234

5-ブロモメチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フ
ェニルフロ[2,3-h]イソキノリン

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-
10 h]イソキノリン (7.12 g, 21.2 mmol)、パラホルムアルデヒド (94%) (1.02 g, 31.8
mmol) および臭化ナトリウム (2.51 g, 24.4 mmol) の酢酸 (6.07 mL, 106 mmol)
懸濁液に濃硫酸 (3.39 mL, 63.6 mmol) を加え、90 °C で 15 時間攪拌した。反応
混合物に氷水を注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄、濃アンモニア水で中和、酢酸エ
チルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗
15 浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 7:1 の後 5:1) に供し、表題化合物
(4.57 g、収率 50%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (12H, s), 2.14 (2H, s), 2.71 (2H, s), 4.03 (3H, s),
20 4.65 (2H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 235

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(メトキシメチル)-3,3,8,8-テトラメチル-
1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

5-ブロモメチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フ
25 ェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (1.84 g, 4.30 mmol) のメタノール (10 mL) 溶
液に 28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (0.91 mL, 4.73 mmol) を加え、
室温で 1 時間、60 °C で 1 時間攪拌した。28% ナトリウムメトキシド/メタノール
溶液 (1.82 mL, 9.46 mmol) を追加し、60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物
を減圧濃縮し、残渣に水を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層

- を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 7:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液（0.77 mL）を加え、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄して表題化合物（1.16 g、収率 65%）を得た。

融点 143-145 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.26 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.16 (2H, s), 3.15 (2H, s), 3.29 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.63-7.66 (5H, m)。

実施例 2 3 6

- 5-(エトキシメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩
- 5-プロモメチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン（374 mg, 0.873 mmol）のエタノール（3 mL）溶液に酢酸ナトリウム（143 mg, 1.75 mmol）および 2 M 水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）を加え、60 °Cで 2 時間、続いて 80 °Cで 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物（191 mg、収率 51%）を得た。

融点 137-139 °C。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.26 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.16 (2H, s), 3.16 (2H, s), 3.49 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.99 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.63-7.78 (5H, m)。

実施例 2 3 7

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ[2,3-h]イソキノリンメタノール

5-プロモメチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フ

- エニルフロ[2,3-h]イソキノリン (289 mg, 0.675 mmol) および炭酸カルシウム (506 mg, 5.06 mmol) の1,4-ジオキサン (3 mL) および水 (3 mL) 懸濁液を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、ヘキサングエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (159 mg、収率 65%) を得た。

融点 160-163 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.97 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.14 (2H, s), 2.75 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.38 (5H, s)。

実施例 2 3 8

5-(フルオロメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

- 5-ブロモメチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (289 mg, 0.675 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液にフッ化カリウム (スプレードライ品) (118 mg, 2.02 mmol) および 18-クラウン-6 (534 mg, 2.02 mmol) を加え、80 °C で 7 時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去し、残渣に水を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (230 mg、収率 84%) を得た。

融点 146-158 °C。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.26 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.15-2.23 (2H, m), 3.22 (2H, s), 4.04 (3H, s), 5.57 (2H, d, J = 48.0 Hz), 7.63-7.80 (5H, m)。

実施例 2 3 9

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,5,8,8-ペンタメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

- 5-プロモメチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (290 mg, 0.677 mmol) のクロロベンゼン (3 mL) 溶液に水素化トリブチルすず (0.91 mL, 4.73 mmol) および 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (11 mg, 0.0677 mmol) を加え、80 °Cで 2 時間攪拌した。クロ
- 5 ロベンゼンを減圧留去し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (63 mg、収率 24%) を得た。

融点 138-140 °C。

- 10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.12 (2H, s), 2.17 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.99 (3H, s), 7.58-7.76 (5H, m)。

実施例 240

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ[2,3-h]イソキノリンアセトニトリル

- 15 5-プロモメチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (947 mg, 2.20 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (9.5 mL) 溶液にシアン化カリウム (143 mg, 2.20 mmol) 水 (2.25 mL) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ 2 回洗
- 20 浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、ヘキサンジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (465 mg、収率 56%) を得た。

融点 95-96 °C。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.15 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.03 (3H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 241

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ[2,3-h]イソキノリン酢酸 エチルエステル塩酸塩

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ

[2,3-h]イソキノリンアセトニトリル (4.01 g, 10.7 mmol) のエタノール (36 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (2.34 mL, 43.8 mmol) を加え、60 時間加熱還流した。反応混合物に氷水を注ぎ、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 5:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.14 (2H, s), 2.59 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.38 (5H, s)。

10 これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物 (2.58 g、収率 53%) を得た。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.17 (2H, s), 3.08 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.91 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.63-7.80 (5H, m)。

実施例 2 4 2

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ
[2,3-h]イソキノリン酢酸

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ
20 [2,3-h]イソキノリン酢酸 エチルエステル (750 mg, 1.78 mmol) の エタノール (5 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、残渣に水を注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を 2 M 塩酸で pH 3.5 とし、塩化ナトリウムを加え、テトラヒドロフランで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、ヘキサングエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (176 mg、収率 25%) を得た。

融点 225-245 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.13 (2H, s), 2.61 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 2 4 3

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ
[2, 3-h]イソキノリンアセトアミド

- 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ
5 [2, 3-h]イソキノリン酢酸 (499 mg, 1.27 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド
(5 mL) 溶液に N,N'-カルボニルジイミダゾール (226 mg, 1.40 mmol) を加え、
室温で 10 分間攪拌した。粉末化した塩化アンモニウム (75 mg, 1.40 mmol) お
よびトリエチルアミン (0.20 mL, 1.40 mmol) を加え、室温で 1 時間、60 °C で
4 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせ
10 た有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 回) で洗浄、硫酸ナトリウム
上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して表
題化合物 (358 mg, 収率 72%) を得た。

融点 171-176 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.15 (2H, s), 2.74 (2H, s), 3.65
15 (2H, s), 4.00 (3H, s), 5.22 (1H, br s), 5.80 (1H, br s), 7.40 (5H, s)。

実施例 2 4 4

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-N, 3, 3, 8, 8-ペンタメチル-1-フェニル-5-フロ
[2, 3-h]イソキノリンアセトアミド

- 実施例 2 4 3 と同様の方法によりメチルアミン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。
20 収率 73%。

融点 187-190 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.15 (2H, s), 2.69 (2H, s), 2.76
(3H, d, J = 5.2 Hz), 3.63 (2H, s), 3.96 (3H, s), 5.68 (1H, br s), 7.38 (5H,
s)。

25 実施例 2 4 5

2-[(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ
[2, 3-h]イソキノリン-5-イル)メチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン

実施例 2 2 9 と同様の方法により 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル
-1-フェニル-6-フロ[2, 3-h]イソキノリノールから表題化合物を得た。収率 16%。

融点 239-242 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (12H, s), 2.15 (2H, s), 2.98 (2H, s), 4.94 (2H, s), 7.35 (5H, s), 7.73-7.77 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 8.08 (1H, br s)。

実施例 2 4 6

- 5 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ
[2,3-h]イソキノリンメタノール

- クロロメチルメチルエーテル (0.052 mL, 0.684 mmol) および塩化アルミニウム (91 mg, 0.684 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (2 mL) 溶液に氷冷下 3,4,8,9-テ
トラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール
10 (200 mg, 0.622 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注
ぎ、ジエチルエーテルで洗浄、5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチル
で 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、
硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン 25:25:1 の後酢酸エチ
15 ル/トリエチルアミン 50:1) に供し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて表
題化合物 (31 mg, 収率 14%) を得た。

融点 210-230 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.13 (2H, s), 2.77 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.34-7.44 (5H, m)。

20 実施例 2 4 7

1-(2-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチ
ルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

- 2-ブロモベンゾニトリル (3.92 g, 21.5 mmol) のトルエン (12 mL) および酢酸
(12 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (2.52 mL, 47.3 mmol)、次いで 2,3-ジヒドロ-7-メ
25 トキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (5.00 g, 21.5
mmol) のトルエン (12 mL) 溶液を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に
氷水を注ぎ、水層を分離、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。
合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上
で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 10:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.38 (3H, s), 2.00 (1H, d, J = 16.1 Hz), 2.17 (1H, d, J = 16.1 Hz), 2.68 (1H, d, J = 15.7 Hz),
5 2.80 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.91 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.17-7.42 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz).

これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物 (3.27 g, 収率 34%) を得た。

非晶質。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.99 (1H, d, J = 16.4 Hz), 2.12 (1H, d, J = 16.4 Hz), 3.11 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.29 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.95 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.56-7.68 (3H, m), 7.89-7.93 (1H, m)。

実施例 248

15 1-[3-(2-フラニル)フェニル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (622 mg, 1.50 mmol)、およびトリブチル-2-フラニルすず (590 mg, 1.65 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 懸濁液にジクロロピ
20 ス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (53 mg, 0.0750 mmol) およびヨウ化銅(I) (14 mg, 0.0750 mmol) を加え、24 時間加熱還流し、トリブチル-2-フラニルすず (590 mg, 1.65 mmol) を加え、15 時間加熱還流した。不溶物をろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 100:1 の後 10:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結
25 晶化させて表題化合物 (114 mg, 収率 19%) を得た。

融点 126-128 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.46-6.49 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.68 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.31-7.47 (3H, m), 7.69-7.74 (2H, m)。

実施例 2 4 9

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[4-(2-ピリジニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン

5 実施例 2 4 8 と同様の方法により 1-(4-プロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリンおよびトリブチル-2-ピリジニルすずから表題化合物を得た。収率 50%。

融点 127-129 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.32 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.22-7.30 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76-7.79 (2H, m), 8.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 4.8 Hz)。

実施例 2 5 0

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[2-(2-ピリジニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン

15 実施例 2 4 8 と同様の方法により 1-(2-プロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリンおよびトリブチル-2-ピリジニルすずから表題化合物を得た。収率 9.5%。

融点 120-122 °C (ヘキサノ-ジエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.98 (1H, d, J = 16.2 Hz), 2.42 (1H, d, J = 16.2 Hz), 2.64 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.45 (1H, s), 6.99-7.06 (1H, m), 7.35-7.50 (5H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.41-8.44 (1H, m)。

実施例 2 5 1

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[3-(2-ピリジニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン

25 実施例 2 4 8 と同様の方法によりトリブチル-2-ピリジニルすずを用いて表題化合物を得た。収率 60%。

融点 137-139 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (12H, s), 2.28 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.20-7.25 (1H, m), 7.42-7.55 (2H, m), 7.74-7.77 (2H, m),

8.03-8.07 (2H, m), 8.69 (1H, d, J = 5.0 Hz)。

実施例 2 5 2

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[3-(2-チエニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン

- 5 実施例 2 4 8 と同様の方法によりトリブチル-2-チエニルすずを用いて表題化合物を得た。収率 37%。

融点 172-175 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.06-7.10 (1H, m), 7.29-7.44 (4H, m), 7.62-7.69 (2H, m)。
- 10

実施例 2 5 3

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[3-(5-ピリミジニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン

- ナフタレン (2.20 g, 17.1 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) 溶液にナトリウム (431 mg, 18.8 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。氷冷下クロロトリメチルすず (2.91 g, 14.6 mmol)、その 10 分後に 5-プロモピリミジン (2.0 g, 12.6 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。1, 2-ジメトキシエタンを減圧留去し、残渣に水を注ぎ、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、トリメチル-5-ピリミジニルすず、ナフタレンおよび 5-プロモピリミジンの混合物を得た。
- 15
- 20

これを用いて実施例 2 4 8 と同様の方法により、表題化合物を得た。収率 32%。

融点 141-143 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.73 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.46-7.67 (4H, m), 8.99 (2H, s), 9.22 (1H, s)。
- 25

実施例 2 5 4

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[2-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン

1-(2-プロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル

ルフロ[2,3-h]イソキノリン (558 mg, 1.35 mmol) および 4-ピリジニルボロン酸 (248 mg, 2.02 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (6 mL) およびエタノール (2 mL) 溶液に炭酸ナトリウム (236 mg, 2.23 mmol) 水 (2 mL) 溶液およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (66 mg, 0.0567 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 3:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (200 mg、収率 36%) を得た。

10 融点 187-189 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.09 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.28 (6H, s), 1.94 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.13 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.60 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.44 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.36-7.52 (4H, m), 8.44 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

実施例 2 5 5

15 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[4-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン二塩酸塩

実施例 2 5 4 と同様の方法により 1-(4-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物を得た。

20 収率 51%。

融点 115-117 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.48 (6H, s), 2.70 (2H, s), 3.19 (2H, s), 3.96 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.35 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.96 (2H, d, J = 6.6 Hz)。

25 実施例 2 5 6

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(3-ピリジニル)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 2 5 4 と同様の方法により 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ

-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンおよび 3-(ジエチルボリル)ピリジンから表題化合物を得た。収率 70%。

融点 116-117 °C (ヘキサーン-ジエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.33-7.63 (5H, m), 7.85-7.93 (1H, m), 8.58-8.61 (1H, m), 8.87 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

実施例 257

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[4-(3-ピリジニル)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン二塩酸塩

10 実施例 254 と同様の方法により 1-(4-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンおよび 3-(ジエチルボリル)ピリジンから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 84%。非晶質。

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.48 (6H, s), 2.29 (2H, s), 3.19 (2H, s), 3.95 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92-7.99 (1H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.31 (1H, s)。

実施例 258

20 1-[3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 254 と同様の方法により 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンおよび 2-ベンゾフランニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 74%。

25 融点 160-161 °C (ヘキサーン-ジエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (12H, s), 2.29 (2H, s), 2.32 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.23-7.33 (2H, m), 7.37-7.61 (4H, m), 7.88-7.93 (2H, m)。

実施例 259

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン

- 実施例 2 5 4 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンおよび 4-(1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)アニリンから表題化合物を得た。収率 49%。

融点 224-225 °C (酢酸エチル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.72 (2H, br s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30-7.57 (4H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

10 実施例 2 6 0

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

- 実施例 3 0 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミンから表題化合物を得た。収率 82%。

融点 224-225 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.32-7.60 (9H, m)。

実施例 2 6 1

- 20 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メタンスルホンアミド

実施例 2 2 2 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミンおよびメタンスルホンクロリドから表題化合物を得た。収率 81%。

- 25 融点 228-230 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (12H, s), 2.25 (2H, s), 2.73 (2H, s), 2.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.22-7.57 (8H, m)。

実施例 2 6 2

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ

キノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-3-アミン二塩酸塩

実施例 254 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンおよび 3-アミノフェニルボロン酸水和物から表題化合物の遊離塩基を得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.72 (2H, br s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.62-6.70 (1H, m), 6.92 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.20 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.32-7.48 (2H, m), 7.54-7.62 (2H, m)。

- 10 これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 86%。

非晶質。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.17-2.35 (2H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.95 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.25-7.80 (8H, m)。

- 15 実施例 263

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド

- 20 実施例 30 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-3-アミンから表題化合物を得た。収率 64%。

融点 217-218 °C (エタノール)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.32-7.66 (9H, m)。

(別途合成法)

- 25 実施例 254 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンおよび 3-アセトアミドベンゼンボロン酸から表題化合物を得た。収率 87%。

実施例 264

2-メチル-N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アラニン エチルエス
テル塩酸塩

- 5 実施例 209 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-
アミンおよび 2-ブロモイソ酪酸エチルから表題化合物の遊離塩基を得た。これを
酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化
合物を得た。収率 62%。

非晶質。

- 10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21 (6H, s), 1.48 (12H, s),
2.15-2.32 (2H, m), 3.19 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.07 (2H, q, J = 7.2 Hz),
6.50-7.92 (9H, m), 12.68 (1H, br s)。

実施例 265

- 15 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]尿素塩酸塩

実施例 227 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-
アミンから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化
水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 76%。

- 20 非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.27 (2H, s), 3.19 (2H, s),
3.95 (3H, s), 6.00 (2H, br s), 7.12 (1H, s), 7.31-7.98 (8H, m), 8.92 (1H,
s), 12.63 (1H, br s)。

実施例 266

- 25 2,2,2-トリフルオロ-N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミ
ド

実施例 222 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-

アミンおよびトリフルオロ酢酸無水物から表題化合物を得た。収率 58%。

融点 222-224 °C (ジエチルエーテル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.34-7.69 (8H, m), 8.67 (1H, br s)。

5 実施例 267

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メタンスルホンアミド

実施例 222 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-

10 アミンおよびメタンスルホンクロリドから表題化合物を得た。収率 54%。

融点 141-143 °C (ジエチルエーテル-酢酸エチル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (12H, s), 2.24 (2H, s), 2.73 (2H, s), 2.98 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.36-7.66 (8H, m)。

実施例 268

15 N-メチル-N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メタンスルホンアミド
塩酸塩

実施例 190 と同様の方法により N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-

20 イル]メタンスルホンアミドおよびヨードメタンから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 85%。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.51 (3H, s),
25 2.18-2.37 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.07-3.29 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.48-7.62 (3H, m), 7.74-7.83 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)。

実施例 269

α, α -ジメチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ

- ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトニトリル
4-シアノベンゼンアセトニトリル (7.70 g, 54.2 mmol) の N,N-ジメチルホルム
アミド (68 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (66% 油分散物) (4.33 g, 119
mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。氷冷下ヨードメタン (7.43 mL, 119
5 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで
2回抽出した。合わせた有機層を水 (2回) および飽和塩化ナトリウム水溶液で
洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、得られた結晶をヘキ
サンで洗浄して 4-シアノ- α , α -ジメチルベンゼンアセトニトリル (4.76 g、収
10 率 52%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.75 (6H, s), 7.61 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

これを用いて実施例 17 と同様の方法により表題化合物を得た。収率 7.8%。

融点 122-123 $^{\circ}\text{C}$ (ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.69
(2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (2H, d,
 $J = 8.8$ Hz)。

実施例 270

- 20 α , α -ジメチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトアミド

実施例 269 において、カラムクロマトグラフィーでニトリル体を分離後、酢酸
エチルで溶出し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物
を得た。収率 9.6%。

融点 180-182 $^{\circ}\text{C}$ 。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.62 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.69
(2H, s), 3.93 (3H, s), 5.17 (2H, br s), 6.62 (1H, s), 7.42 (4H, s)。

実施例 271

α , α -ジメチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸 エチルエステル

実施例 2 4 1 と同様の方法により α , α -ジメチル-4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトニトリルから表題化合物を得た。収率 43%。

融点 150-151 °C (ヘキサン)。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.24 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.57 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.60 (1H, s), 7.34 (4H, s)。

実施例 2 7 2

- 10 N, α , α -トリメチル-4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトアミド

実施例 1 9 0 と同様の方法により α , α -ジメチル-4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトアミドおよびヨードメタンから表題化合物を得た。収率 31%。

融点 160-162 °C (ヘキサノ-ジエチルエーテル)。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.60 (6H, s), 2.20 (2H, s), 2.69 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.10 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.39 (4H, s)。

実施例 2 7 3

- 20 N-[2-メチル-2-[4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパノイル]グリシン エチルエステル

- α , α -ジメチル-4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトアミド (782 mg, 1.85 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液にプロモ酢酸エチル (0.23 mL, 2.04 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (230 mg, 2.04 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後酢酸エチル) に供し、得られた結晶をジエチルエー
- 25

テルーヘキサンで洗浄して表題化合物 (63 mg、収率 6.7%) を得た。

融点 133-138 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (6H, s), 1.61 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.93 (2H, d, J = 5.2 Hz),
5 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.67 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 7.42 (4H, s)。

実施例 2.7.4

α, α-ジメチル-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフ
ロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸 エチルエステル塩酸塩

実施例 17 と同様の方法により 3-シアノ-α, α-ジメチルベンゼン酢酸 エチル
10 エステルから表題化合物の遊離塩基を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (6H, br s), 1.30 (6H, s),
1.55 (6H, s), 2.15 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.0
Hz), 6.61 (1H, s), 7.22-7.38 (4H, m)。

これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、
15 酢酸エチルから結晶化させて表題化合物を得た。収率 12%。

融点 143-145 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21 (6H, s), 1.41 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.53 (6H, s), 2.10 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.09 (1H, s), 7.48-7.65 (4H, m)。

20 実施例 2.7.5

α, α-ジメチル-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフ
ロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸 ナトリウム塩

α, α-ジメチル-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフ
ロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸 エチルエステル (370 mg, 0.823
25 mmol) および α, α-ジメチル-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テ
トラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸 エチルエステル塩酸
塩 (1.54 g, 3.17 mmol) のエタノール (8 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水
溶液 (4 mL) を加え、70 °C で 7 時間攪拌した。エタノールを減圧留去後、残渣
に水-ジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取して表題化合物 (423 mg、

収率 24%) を得た。

融点 153-155 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.13 (6H, s), 1.20 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.62 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.12-7.41 (4H, m)。

5 実施例 2 7 6

α, α-ジメチル-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフ
ロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸

実施例 2 7 5 でナトリウム塩をろ過した後の母液を減圧濃縮した。残渣に水を加
え、2 M 塩酸で pH 5.5 に調整し、テトラヒドロフランで 2 回抽出した。合わせ
10 た有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物を得た。収
率 49%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.32 (6H, br s), 1.47 (6H, s), 2.08 (2H, s),
2.74 (2H, br s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.12-7.37 (4H, m)。

15 実施例 2 7 7

N, α, α-トリメチル-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチ
ルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトアミド塩酸塩

実施例 2 0 6 と同様の方法により α, α-ジメチル-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-
メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸
20 から表題化合物を得た。収率 55%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22-1.50 (18H, m), 2.02-2.24 (2H, m), 2.55 (3H, d, J =
4.4 Hz), 2.97-3.40 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.45-7.69 (4H, m),
8.06 (1H, br s)。

25 実施例 2 7 8

α, α-ジメチル-N-(4-ピリジニルメチル)-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ
-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトアミド
二塩酸塩

実施例 2 0 6 と同様の方法により α, α-ジメチル-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-

メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸
および 4-(アミノメチル)ピリジンから表題化合物を得た。収率 49%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (6H, s), 1.45 (6H, s), 1.60 (6H, s), 2.05-2.25 (2H, m), 3.05-3.30 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.33-4.50 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.49-7.69 (2H, m), 8.48-8.58 (1H, m), 8.68-8.71 (2H, m), 9.05 (1H, br s)。

実施例 279

1-[4-(プロモメチル)フェニル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

10 実施例 17 と同様の方法により 4-シアノベンジルブロミドを用いて表題化合物を得た。収率 27%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.34-7.42 (4H, m)。

15 実施例 280

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトニトリル

実施例 240 と同様の方法により 1-[4-(プロモメチル)フェニル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンから表題
20 化合物を得た。収率 13%。

融点 182-184 °C (ヘキサノージエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.44 (2H, d, J = 8.3 Hz)。

25 実施例 281

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸 エチルエステル塩酸塩

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアセトニトリル (671 mg, 1.79 mmol) のエタノール (7

- 5 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (0.18 mL, 3.58 mmol) を加え、24 時間加熱還流した。反応混合物に氷水を注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩
- 5 基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1)、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチル-エタノールから結晶化させて表題化合物 (406 mg、収率 50%) を得た。

- 10 融点 104-106 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.20 (2H, s), 3.16 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.10 (1H, s), 7.52-7.62 (4H, m), 12.60 (1H, br s)。

実施例 282

- 15 2-[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]メチレン]-1,3-プロパン二酸 ジエチルエステル

- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (1.76 g, 5.03 mmol) のトルエン (3.5 mL) 溶液
- 20 に 2-(クロロメチレン)マロン酸 ジエチルエステル (1.0 g, 4.84 mmol) およびトリエチルアミン (0.72 mL, 5.18 mmol) を加え、85 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後
- 25 5:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (905 mg、収率 36%) を得た。

融点 115-117 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (12H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.24 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.2 Hz),

4.31 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.62 (1H, s), 7.10-7.41 (4H, m), 8.57 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 11.09 (1H, d, $J = 13.7$ Hz)。

実施例 283

5 N-エチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノ
リン-1-イル)ベンゼンアミン (1.21 g, 3.45 mmol) および (Z)-3-ヨード-2-
プロペンアミド (654 mg, 3.32 mmol) のトルエン (2.5 mL) 溶液にトリエチルア
ミン (0.50 mL, 3.55 mmol) を加え、60 °C で 2 時間、80 °C で 6 時間攪拌した。
10 反応混合物を 2 M 塩酸で抽出し、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2
回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウ
ム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、ヘキサンから結晶化させ
て表題化合物 (178 mg、収率 14%) を得た。

15 融点 109-111 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.32 (6H, s), 2.35
(2H, s), 2.67 (2H, s), 3.16 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.66 (1H, br s), 3.91 (3H,
s), 6.59 (1H, s), 6.63-6.69 (3H, m), 7.11-7.19 (1H, m)。

実施例 284

20 N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンアミン

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノ
リン-1-イル)ベンゼンアミン (1.23 g, 3.46 mmol)、3-プロモピリジン (0.32 mL,
3.43 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (411 mg, 4.81 mmol)、および 2,2'-
25 ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (98 mg, 0.141 mmol) のトルエン
(30.5 mL) 懸濁液にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (65 mg,
0.0707 mmol) を加え、110 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸
エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫
酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1）に供し、ヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物（796 mg、収率 54%）を得た。

融点 204-205 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.34 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.92
5 (3H, s), 5.79 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.11-7.43 (5H, m), 8.11 (1H, dd, J = 4.8, 1.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

実施例 285

N-(3-ピリジニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

10 N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンアミン (513 mg, 1.20 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (66% 油分散物) (57 mg, 1.57 mmol) を加え、減圧下室温で 20 分間攪拌し、氷冷下アセチルクロリド (0.11 mL, 1.50 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷
15 水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水 (2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:2）に供し、原料と表題化合物の混合物を得た。これを再度、同様の反応、後処理を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル
20 3:1）に供し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (176 mg、収率 31%) を得た。

融点 157-158 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.24 (6H, s), 2.09 (5H, s), 2.68 (2H, s), 3.91 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.25-7.67 (6H, m), 8.45-8.53 (2H, m)。

25 実施例 286

N-メチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンアミン三塩酸塩

実施例 285 と同様の方法によりヨードメタンを用いて表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃

縮して表題化合物を得た。収率 74%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.30 (2H, s), 3.16 (2H, s), 3.43 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.45-7.86 (6H, m), 8.27-8.29 (2H, m)。

実施例 287

3-ピリジニル[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]カルバミド酸 エチルエステル二塩酸塩
実施例 190 と同様の方法により N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジン
10 アミンおよびクロロギ酸エチルから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物を得た。収率 29%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.19 (6H, s), 1.41 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.98-2.28 (2H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.09 (1H, s), 7.53-7.74 (5H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.52 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.79 (1H, br s)。

実施例 288

20 N-(3-ピリジニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]尿素

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンアミン (336 mg, 0.786 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液にイソシアン酸クロロスルホニル (0.075 mL, 0.865 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に酢酸 (1 mL) および水 (0.5 mL) を加え、室温でさらに 3 時間攪拌した。反応混合物を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチ

ル) に供し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (177 mg、収率 48%) を得た。

融点 168-169 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, br s), 1.26 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.69 (2H, s),
5 3.91 (3H, s), 4.74 (2H, br s), 6.60 (1H, s), 7.24-7.31 (2H, m), 7.39-7.53
(3H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 8.40 (1H, dd, J = 4.6, 1.3 Hz), 8.49 (1H, d, J
= 2.0 Hz)。

実施例 289

N-フェニル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
10 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン

1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチ
ルフロ[2,3-h]イソキノリン (517 mg, 1.25 mmol) およびアニリン (0.04 mL,
1.50 mmol) のトルエン (2.5 mL) 溶液に炭酸カルシウム (570 mg, 1.75 mmol)、
酢酸パラジウム(II) (8.4 mg, 0.0375 mmol) および 2,2'-ビス(ジフェニルホス
15 フィノ)-1,1'-ピナフチル (35 mg, 0.0563 mmol) を加え、100 °Cで 24 時間攪拌
した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を
飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し
た。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
10:1 の後 3:1) に供し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (226 mg、
20 収率 42%) を得た。

融点 87-88 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.36 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.91
(3H, s), 5.74 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.89-7.30 (9H, m)。

実施例 290

25 N-フェニル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩

N-フェニル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (494 mg, 1.16 mmol) の N,N-ジメ
チルホルムアミド (2 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.18 mL, 1.28 mmol) およ

5 びアセチルクロリド (0.086 mL, 1.22 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌した。
反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩
化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残
渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1)
10 に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水
素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物 (364 mg, 収率 62%) を得た。
非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.56 (6H, s), 1.37 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.95 (3H, s),
2.50 (2H, s), 3.26 (2H, s), 3.93 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.30-7.80 (9H, m),
12.70 (1H, s)。
10

実施例 291

1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチ
ル-4-フロ[2,3-h]イソキノリノール塩酸塩

15 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチ
ルフロ[2,3-h]イソキノリン (2.00 g, 4.83 mmol) の四塩化炭素 (20 mL) 溶液に
N-ブロモスクシンイミド (773 mg, 4.34 mmol) および 2,2'-アゾピス(イソプチ
ロニトリル) (79 mg, 0.483 mmol) を加え、60 °C で 6 時間攪拌した。反応混合
物を 2 M 塩酸で 2 回抽出し、合わせた水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチル
20 で 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、
硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 1:2) に供し、表題化合物の遊離
塩基を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.36 (3H, s), 2.26
(2H, s), 3.96 (3H, s), 4.48 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.22-7.39 (2H, m), 7.50-7.62
25 (2H, m)。

これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、酢酸エチルか
ら結晶化させて表題化合物 (630 mg, 収率 31%) を得た。

融点 190-192 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.41 (3H, s),

2.26 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.56 (1H, br s), 6.17 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.59-7.62 (2H, m), 7.95-7.99 (2H, m)。

実施例 2 9 2

- 5 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド

実施例 2 5 4 と同様の方法により、1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-4-フロ[2,3-h]イソキノリノールおよび 3-アセトアミドベンゼンボロン酸から表題化合物を得た。収率 64%。

非晶質。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, s), 1.30 (6H, s), 1.33 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.45 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.23-7.63 (8H, m), 7.72 (1H, br s)。

実施例 2 9 3

- 15 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド塩酸塩

実施例 2 1 2 と同様の方法により、N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミドから表題化合物を得た。収率 88%。

- 20 非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (6H, s), 1.37 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.32 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.61 (1H, br s), 6.18 (1H, br s), 7.26 (1H, s), 7.42-8.06 (8H, m), 10.19 (1H, s), 12.67 (1H, br s)。

実施例 2 9 4

- 25 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-4-オキソフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド
N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド (290 mg, 0.598 mmol) の クロロホルム (5 mL) 溶液に二酸化マンガン (1.04 g,

12.0 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。無機物をろ取り、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:2) に供し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (209 mg、収率 72%) を得た。

5 融点 210-212 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.26 (2H, s), 4.00 (3H, s), 7.27-7.69 (8H, m), 7.84 (1H, s)。

実施例 295

5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
10 ソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジンアミン

N-(5-ブromo-2-ピリジニル)アセトアミド (243 mg, 1.13 mmol) および 3-シアノ
フェニルボロン酸 (249 mg, 1.70 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (2 mL) およ
びエタノール (1 mL) 溶液に炭酸ナトリウム (198 mg, 1.86 mmol) の水 (1 mL)
溶液およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (55 mg, 0.0475
15 mmol) を加え、80 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、テトラヒドロ
フランで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫
酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル
で洗浄し、N-[5-(3-シアノフェニル)-2-ピリジニル]アセトアミド (205 mg、収率
77%) を得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.25 (3H, s), 7.54-7.92 (5H, m), 8.02 (1H, br s), 8.32 (1H,
d, J = 8.0 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.2 Hz)。

このものを用いて実施例 17 と同様の方法により表題化合物を得た。収率 11%。

融点 165-168 °C (ジエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.93
25 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 6.63 (1H, s), 7.32-7.56
(4H, m), 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

実施例 296

N-[5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]
イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジニル]アセトアミド

実施例 2 9 5 のカラムクロマトグラフィーにより得られた 5-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジンアミンと N-[5-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジニル]アセトアミドの混合物から実施例 2 2 2 と同様の方法により表題化合物を得た。収率 8.9%。

融点 208-209 °C (ジエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38-7.58 (4H, m), 7.91-7.96 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.4 Hz)。

実施例 2 9 7

N-[5-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジニル]メタンスルホンアミド塩酸塩
実施例 2 2 2 と同様の方法により 5-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジニルアミンおよびメタンスルホンクロリドから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 54%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (6H, s), 1.45 (3H, s), 1.52 (3H, s), 2.26 (2H, s), 3.00-3.40 (5H, m), 3.95 (3H, s), 7.13-7.15 (2H, m), 7.58-7.78 (2H, m), 8.02-8.52 (6H, m)。

実施例 2 9 8

6-(エチルチオ)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 1 7 と同様の方法により 7-(エチルチオ)-2, 3-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランおよびベンゾニトリルから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 32%。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (6H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.45 (6H, s), 2.19 (2H, s), 3.12 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.17 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.63–7.80 (5H, m)。

5 実施例 299

N-(4-ピリジニルメチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド二塩酸塩
4-(アミノメチル)ピリジン (851 mg, 7.87 mmol) をピリジン (2 mL) に溶解し、
氷冷下 4-シアノベンゼンスルホニルクロリド (1.75 g, 8.66 mmol) を加え、室
10 温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下 2 M 塩酸を加え、ジエチルエーテル
で洗浄した。水層を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で pH 8 とし、酢酸エチルで 2
回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリ
ウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (酢酸エチル) に供し、4-シアノ-N-(4-ピリジニルメチル)ベンゼンスルホ
15 ンアミド (674 mg、収率 31%) を得た。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ 2 滴) δ 4.12 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.20 (2H, dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz), 7.74–7.80 (2H, m), 7.94–8.00 (2H, m), 8.08 (1H, br s), 8.50 (2H, dd, $J = 4.4, 1.8$ Hz)。

これを用いて、実施例 17 と同様の方法により表題化合物の遊離塩基を得た。こ
20 れを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エ
タノール-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物を得た。収率 18%。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (6H, s), 1.48 (6H, s), 2.16 (2H, s), 3.19 (2H, s),
3.95 (3H, s), 4.34 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.83–7.89 (4H, m), 8.08
25 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.82 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 9.07 (1H, t, $J = 6.0$ Hz)。

実施例 300

N-メチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド
メチルアミン塩酸塩 (1.05 g, 15.6 mmol) をピリジン (4 mL) に溶解し、氷冷下

- 4-シアノベンゼンスルホニルクロリド (3.30 g, 16.4 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、1 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して 4-シアノ-N-メチルベンゼンスルホンアミド (1.54 g, 収率 56%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.72 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.50 (1H, q, $J = 5.2$ Hz), 7.84 (2H, dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz), 7.99 (2H, dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz)。

- 10 これを用いて、実施例 17 と同様の方法により表題化合物を得た。収率 26%。

融点 146-148 °C (メタノール-ジエチルエーテル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.65 (3H, d, $J = 5.3$ Hz), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.43 (1H, q, $J = 5.3$ Hz), 6.63 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.3$ Hz)。

15 実施例 301

N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-N-メチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

- 実施例 190 と同様の方法により N-メチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンスルホンアミドおよび 2-ブロモアセトアミドから表題化合物を得た。収率 35%。

融点 115-117 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.71 (2H, s), 2.84 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.57 (1H, br s), 6.57 (1H, br s), 6.64 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

25 実施例 302

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(6-キノリニル)フロ[2,3-h]イソキノリン二塩酸塩

実施例 28 と同様の方法により 6-キノリンカルボニトリルを用いて表題化合物

の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物を得た。収率 37%。

融点 182-184 °C。

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (6H, s), 1.50 (6H, s), 2.18 (2H, s), 3.05-3.35 (2H, m), 3.87 (3H, s), 7.15 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.6, 4.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.21 (1H, dd, J = 4.4, 1.4 Hz)。

実施例 303

- 10 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(7-キノリニル)フロ[2,3-h]イソキノリン

7-キノリンカルボキサミド (1.21 g, 7.03 mmol) のクロロホルム (8 mL) 溶液にオキシ塩化リン (3.28 mL, 35.1 mmol) を滴下し、90 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、7-キノリンカルボニトリル (984 mg、収率 72%) を得た。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 4.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.20-8.27 (1H, m), 8.50 (1H, s), 9.06 (1H, dd, J = 4.2, 1.6 Hz)。
- 20

これを用いて、実施例 28 と同様の方法により表題化合物を得た。収率 48%。

融点 172-174 °C (ジエチルエーテル)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.74 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.2, 4.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.15-8.21 (2H, m), 8.95 (1H, dd, J = 4.2, 1.6 Hz)。
- 25

実施例 304

N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン

実施例 28 と同様の方法により 3-(メチルアミノ)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 22%。

融点 105-107 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.35 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.84
5 (3H, s), 3.73 (1H, br s), 3.92 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.63-6.70 (3H, m),
7.13-7.21 (1H, m)。

実施例 305

3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,6,8,8-ペンタメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

10 2,3-ジヒドロ-2,2,7-トリメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン
(1.02 g, 1.94 mmol) およびベンズアミド (1.14 g, 9.43 mmol) の トルエン (10
mL) 溶液にオキシ塩化リン (1.10 mL, 11.8 mmol) を加え、60 °C で 2 時間、続
いて 90 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、水層を分離、5 M 水酸化
ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩
15 化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。
残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
100:1 の後 10:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これをヘキサンに溶解
し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物 (65 mg、収
率 3.9%) を得た。

20 非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.43 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.21 (3H, s),
3.11 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.64-7.80 (5H, m)。

実施例 306

1-(4-シクロヘキシルフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テ
25 トラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 1 と同様の方法により、4-シクロヘキシルベンゾニトリルを用いて表題化
合物の遊離塩基を得た。これをエタノールに溶解し、3.3 M 塩化水素/エタノール
溶液を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルから結晶化させて表題
化合物を得た。収率 21%。

融点 213-214 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23-1.54 (12H, m), 1.69-1.96 (10H, m), 2.54-2.68 (1H, m), 2.28 (2H, s), 3.00 (2H, s), 4.01 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.3Hz)。

5 実施例 307

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(4-フェノキシフェニル)フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 306 と同様の方法により、4-フェノキシベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 19%。

10 融点 198-199 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (6H, s), 1.68 (6H, s), 2.40 (2H, s), 3.00 (2H, s), 4.02 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.12 (4H, d, J = 8.7Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.42 (2H, t, J = 8.2Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.7Hz)。

実施例 308

15 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(2-ナフチル)フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 306 と同様の方法により、β-ナフトニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 37%。

融点 158-160 °C (酢酸エチル)。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, s), 1.73 (6H, br s), 2.27 (2H, s), 3.05 (2H, br s), 4.03 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.56-7.70 (3H, m), 7.90-8.09 (3H, m), 8.49 (1H, s)。

実施例 309

25 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 306 と同様の方法により、4-(1-ピペリジニル)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 18%。

融点 188-190 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.63 (6H, s), 1.68 (12H, br), 2.58 (2H, s), 2.93 (2H, s),

3.42 (4H, br), 4.00 (3H, s), 6.71 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

実施例 3 1 0

2,6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-
5 テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール塩酸塩

実施例 3 0 6 と同様の方法により、3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシ
ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 50%。

融点 211-213 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (18H, s), 1.69 (12H, s), 2.40 (2H, s), 2.98 (2H, s),
10 4.02 (3H, s), 5.90 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.53 (2H, s)。

実施例 3 1 1

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(4-メチル-2-フェ
ニル-1H-イミダゾール-5-イル)フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 0 6 と同様の方法により、4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カ
15 ルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 5%。

融点 238-240 °C (酢酸エチル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35 (6H, br), 1.65 (6H, br), 2.29 (1H, br), 2.63 (1H, br),
2.71 (3H, br), 3.08 (2H, br), 4.01 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.22 (1H, br), 7.49
(2H, br), 7.90 (2H, br), 8.39 (1H, br)。

20 実施例 3 1 2

6-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩

実施例 3 0 6 と同様の方法により、3-シアノ-6-メチル-2(1H)-ピリジノンを用い
て表題化合物を得た。収率 53%。

25 融点 178-180 °C (酢酸エチル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (6H, s), 1.51 (6H, s), 1.62 (2H, br), 2.36 (3H, s),
2.58 (2H, br), 3.90 (3H, s), 6.06 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.59 (1H, s), 7.72 (1H,
d, $J = 7.3\text{Hz}$)。

実施例 3 1 3

1-シクロペンチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 306 と同様の方法により、シクロペンタンカルボニトリルを用いて表題
化合物を得た。収率 20%。

5 融点 197-198 °C (酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.57 (6H, s), 1.65 (6H, s), 1.76 (2H, br), 2.05-2.30 (4H,
m), 2.44-2.57 (2H, m), 2.88 (2H, s), 3.20-3.58 (3H, m), 4.00 (3H, s), 6.67
(1H, s)。

実施例 314

10 1-(4-エトキシフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ
チルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 306 と同様の方法により、4-エトキシベンゾニトリルを用いて表題化
合物を得た。収率 57%。

融点 158-160 °C (酢酸エチル)。

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.67 (6H, s), 2.41
(2H, s), 2.99 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.0Hz), 6.74 (1H, s),
7.04 (2H, br d, J = 6.1Hz), 7.75 (2H, br d, J = 6.1Hz)。

実施例 315

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[4-(1-メチルエト
20 キシ)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 306 と同様の方法により、4-(1-メチルエトキシ)ベンゾニトリルを用い
て表題化合物を得た。収率 21%。

融点 130-132 °C (酢酸エチル)。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (6H, s), 1.39 (6H, d, J = 4.6Hz), 1.66 (6H, s), 2.43
(2H, s), 2.97 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.65-4.75 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.02
(2H, d, J = 8.3Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.3Hz)。

実施例 316

酢酸 [4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]
イソキノリン-1-イル)フェニル]メチルエステル塩酸塩

実施例 306 と同様の方法により、酢酸 4-シアノベンジルエステルを用いて表題化合物を得た。収率 24%。

融点 184-186 °C (酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (6H, s), 1.68 (9H, br s), 2.30 (2H, s), 3.05 (2H, br s), 4.02 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.59 (4H, br)。

実施例 317

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-[4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル]-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 306 と同様の方法により、4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 35%。

融点 198-200 °C (酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (6H, s), 1.66 (6H, s), 2.39 (2H, s), 2.98 (2H, s), 3.07 (2H, t, J = 7.0Hz), 3.81 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 7.0Hz), 6.72 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8Hz)。

実施例 318

1-シクロヘキシル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 306 と同様の方法により、シクロヘキサンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 28%。

融点 210-211 °C (酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25-1.40 (2H, m), 1.58 (6H, s), 1.65 (6H, s), 1.69-1.85 (6H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.58-2.78 (2H, m), 2.88-3.04 (3H, m), 3.99 (3H, s), 6.67 (1H, s)。

実施例 319

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(2-メチルチアゾール-4-イル)フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 1 と同様の方法により、2-メチルチアゾール-4-カルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 5%。

融点 127-128 °C (ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.37 (6H, s), 2.34 (2H, s), 2.70 (2H, s), 2.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.37 (1H, s)。

実施例 3 2 0

- 5 1-(3-フルオロフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 0 6 と同様の方法により、3-フルオロベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 47%。

融点 198-199 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.06-7.18 (3H, m), 7.30-7.41 (1H, m)。

実施例 3 2 1

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 15 実施例 1 と同様の方法により、2,4-ジフルオロベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 45%。

融点 143-144 °C (ヘキサン)。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.14 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.39 (3H, s), 2.17 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 2.34 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 2.63 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 2.81 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.77-7.00 (2H, m), 7.32-7.43 (1H, m)。

実施例 3 2 2

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

- 25 実施例 3 0 6 と同様の方法により、3,5-ジフルオロベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 42%。

融点 198-199 °C (酢酸エチル-ヘキサノール)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.36 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.71-6.90 (1H, m), 6.93-6.98 (2H, m)。

実施例 3 2 3

1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-ベンゾフラン-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 5 実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 52%。

融点 150-151 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.35 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.23 (2H, t, J = 8.8Hz), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.67 (2H, t, J = 8.8Hz), 6.60 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.93 (1H, s)。

10 実施例 3 2 4

N-[[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メチル]メタンスルホンアミド塩酸塩

実施例 3 0 6 と同様の方法により、N-[(4-シアノフェニル)メチル]メタンスルホンアミドを用いて表題化合物を得た。収率 65%。

- 15 融点 234-235 °C (酢酸エチル)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.92 (3H, s), 3.17 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.33 (2H, d, J=3.8Hz), 7.10 (1H, s), 7.61 (4H, s), 7.84 (1H, br)。

実施例 3 2 5

- 20 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 0 6 と同様の方法により、6-メトキシ-3-ピリジンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 6%。

非晶質。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.33 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=8.4, 0.6Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 8.19 (1H, d, J=2.2Hz)。

実施例 3 2 6

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(1-メチルエト

キシ)フェニル]フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例306と同様の方法により、3-(1-メチルエトキシ)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を主生成物として得た。収率 26%。

融点 191-193 °C (酢酸エチル-ヘキサノールジエチルエーテル)。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.30-1.33 (12H, m), 2.26 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.52-4.63 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.89-6.96 (3H, m), 7.27 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。

実施例327

- 10 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール

実施例326において、表題化合物を副生成物として得た。収率 17%。

融点 208-209 °C (ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.74 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.61-6.73 (3H, m), 6.85 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$)。

- 15 実施例328

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例1と同様の方法により、2-シアノ-6-メトキシベンゾチアゾールを用いて表題化合物を得た。収率 18%。

- 20 融点 170-171 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.70 (2H, s), 2.79 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

実施例329

- 25 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ピリジン 1-オキシド

実施例1と同様の方法により、3-シアノピリジン 1-オキシドを用いて表題化合物を得た。収率 27%。

融点 145-146 °C (酢酸エチル-ヘキサノールジイソプロピルエーテル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.37 (6H, s), 2.39 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.27-7.32 (2H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 8.28 (1H, s)。

実施例 3 3 0

1-(6-クロロ-3-ピリジニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
5 メチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 1 と同様の方法により、6-クロロニコチノニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 11%。

融点 140-141 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.36 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93
10 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J = 7.8, 2.2\text{Hz}$),
8.42 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$)。

実施例 3 3 1

2-[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]-4-ピリジンカルボキサミド
15 1-(6-クロロ-3-ピリジニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-h]イソキノリン (1.0 g, 2.7 mmol)、4-ピリジンカルボキサミド
1-オキシド (2.9 g, 21 mmol)、25% 臭化水素/酢酸溶液 (2.0 mL) および酢酸 (6.0
mL) のトルエン (10 mL) 溶液を 30 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、
反応混合物を水に注いだ。8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性に
20 した後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で
洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣
を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール
100:1 の後 20:1) で精製し、表題化合物 (0.46 g、収率 48%) を得た。

非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.88 (2H, s), 3.93
25 (3H, s), 6.03 (1H, br), 6.62 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.04 (1H, br),
7.61 (1H, dd, $J = 9.2, 2.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$),
8.28 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)。

実施例 3 3 2

1-(2-ピリジニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3 3 1 と同様の方法により、ピリジン 1-オキシドを用いて表題化合物を得た。収率 47%。

5 融点 203-204 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.90 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.33 (1H, td, $J = 5.8, 1.2\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J = 9.4, 2.6\text{Hz}$), 7.80-7.95 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$)。

10 実施例 3 3 3

1-(4-メチル-2-キノリニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3 3 1 と同様の方法により、4-メチルキノリン 1-オキシドを用いて表題化合物を得た。収率 51%。

15 融点 212-213 °C (酢酸エチル-ヘキサノール-ジイソプロピルエーテル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (6H, s), 1.52 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.76 (3H, s), 2.99 (2H, br s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.57-7.75 (4H, m), 8.00-8.09 (3H, m)。

実施例 3 3 4

20 1-(3-メチル-2-キノリニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3 3 1 と同様の方法により、3-メチルキノリン 1-オキシドを用いて表題化合物を得た。収率 58%。

融点 212-213 °C (酢酸エチル-ヘキサノール-ジイソプロピルエーテル)。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.11 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.66 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.54-2.69 (2H, m), 2.73 (1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$), 3.29 (1H, br d, $J = 16.2\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.53-7.83 (5H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.10 (1H, s)。

実施例 3 3 5

1-(7-メチル-2-キノリニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3 3 1 と同様の方法により、7-メチルキノリン 1-オキシドを用いて表題化合物を得た。収率 6%。

- 5 融点 232-233 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.56 (2H, s), 2.58 (3H, s), 3.01 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.4Hz), 6.93 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 1.4Hz), 7.72-7.88 (4H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.8Hz)。

- 10 実施例 3 3 6

2-[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]-4-ピリジンカルボン酸 エチルエステル二塩酸塩

- 15 実施例 3 3 1 と同様の方法により、4-ピリジンカルボン酸 エチルエステル 1-オキシドを用いて表題化合物の遊離塩基を得た。これをエタノールに溶解し、3.3 M 塩化水素/エタノール溶液を加え、減圧下濃縮して表題化合物を得た。収率 36%。非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (6H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.46 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.89 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.44 (2H, q, J = 7.4Hz), 6.62 (1H, s),
20 6.71 (1H, d, J = 9.3Hz), 7.59 (1H, dd, J = 9.3, 2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J = 4.8, 1.4Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.47 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8Hz)。

実施例 3 3 7

5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

- 25 1-(6-クロロ-3-ピリジニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (4.0 g, 11 mmol) の 6 M 塩酸 (40 mL) 溶液を 11.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留

去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (3.6 g、収率 94%) を得た。

融点 195-196 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.59 (2H, s), 2.61 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.31 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=9.3Hz), 6.58 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=9.3, 2.2Hz), 7.68 (1H, d, J=2.2Hz)。

実施例 338

1-メチル-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン (1.0 g, 2.8 mmol) と水素化ナトリウム (60% 油性, 0.35 g, 8.8 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の溶液を室温で 15 分間攪拌した。反応液にヨードメタン (2.0 mL, 32 mmol) を室温に加え、室温で 9 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル 2:1:1 の後 1:2:2) で精製して、粗結晶を得た。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、表題化合物 (0.52 g、収率 50%) を得た。

融点 158-159 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (6H, s), 1.41 (6H, s), 2.61 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=9.4Hz), 6.61 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=9.4, 2.6Hz), 7.59 (1H, d, J=2.6Hz)。

25 実施例 339

1-(3-ピリジニルメチル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 338 と同様の方法により、3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 38%。

融点 247-248 °C (酢酸エチルーヘキサン)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.47 (2H, s), 2.64 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=9.4Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.4, 2.6Hz), 7.51 (1H, d, J=2.2Hz), 7.77 (1H, dd, J=7.6, 1.8Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 8.64 (1H, d, J=2.2Hz)。

実施例 3 4 0

1-(4-ピリジニルメチル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

- 実施例 3 3 8 と同様の方法により、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 63%。

融点 199-200 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.52 (2H, s), 2.64 (2H, s), 3.92 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=9.8Hz), 7.21 (2H, d, J=5.8Hz), 7.45-7.48 (2H, m), 8.59 (2H, d, J=5.8Hz)。

15 実施例 3 4 1

1-(2-ピリジニルメチル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3 3 8 と同様の方法により、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 72%。

- 20 融点 191-192 °C (酢酸エチルーヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.57 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.92 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=9.0Hz), 7.17-7.27 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.2, 2.2Hz), 7.49 (1H, d, J=7.6Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.6, 1.8Hz), 7.72 (1H, d, J=2.2Hz), 8.52 (1H, d, J=4.8Hz)。

25 実施例 3 4 2

1-(2-キノリニルメチル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3 3 8 と同様の方法により、2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 54%。

融点 210-211 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (6H, s), 1.23 (6H, s), 2.53 (2H, s), 2.64 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=9.6Hz), 7.37-7.50 (1H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.65-7.73 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=2.2Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0Hz), 7.98 (1H, d, J=8.6Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz)。

実施例 3.4.3.

1-(フェニルメチル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3.3.8 と同様の方法により、ベンジルブロミドを用いて表題化合物を得た。

10 収率 38%。

融点 216-217 °C (酢酸エチル-ヘキサノ-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.44 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.17 (2H, br s), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=9.8Hz), 7.32 (5H, s), 7.38-7.43 (2H, m)。

15 実施例 3.4.4

2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジンアセトアミド塩酸塩

5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン (1.5 g, 4.3 mmol) と水素化ナトリウム (60% 油性, 0.19 g, 4.8 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の溶液を室温で 25 分間攪拌した。反応液に 2-クロロアセトアミド (0.51 g, 5.5 mmol) を室温で加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 50:1 の後 20:1) で精製して、粗結晶を得た。得られた粗結晶のエタノール (20 mL) 溶液に 3.3M 塩化水素/エタノール溶液 (5.0 mL, 17 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物 (1.3 g、収率 59%) を得た。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.34 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.78 (2H, br), 3.08 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.60 (2H, br), 6.59 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J=9.5, 2.4\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.33 (1H, s), 12.39 (1H, br)。

実施例 3 4 5

2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジン酢酸 エチルエステル

実施例 3 3 8 と同様の方法により、プロモ酢酸エチルを用いて表題化合物を得た。

収率 17%。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20 (6H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.42 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.73 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.68 (2H, br), 6.60-6.65 (2H, m), 7.42-7.47 (2H, m)。

実施例 3 4 6

2-オキソ-N-(3-ピリジニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジンアセトアミド

2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジン酢酸 エチルエステル (1.4 g, 3.2 mmol) と 3-アミノピリジン (0.58 g, 6.2 mmol) のデカリン (10 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 200 °C で 17 時間攪拌した。反応液に 2 M 塩酸を加え、クロロホルムで洗浄した。水溶液に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 50:1 の後 10:1) で精製して、粗結晶を得た。得られた粗結晶を酢酸エチル-ジイソブロピルエーテルより再結晶し、表題化合物 (0.20 g、収率 13%) を得た。

融点 276-277 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.66 (4H, s), 3.93 (3H, s), 4.78

(2H, br s), 6.62 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.18-7.27 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J=9.3, 2.6\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.04-8.08 (1H, m), 8.33 (1H, dd, $J=4.6, 1.4\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.65 (1H, s)。

実施例 3 4 7

- 5 N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジンアセトアミド

実施例 3 4 6 と同様の方法により、2-アミノエタノールを用いて表題化合物を得た。収率 59%。

- 10 融点 133-134 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.41 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.37-7.48 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

実施例 3 4 8

- 15 2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジン酢酸 1,1-ジメチルエチルエステル

実施例 3 3 8 と同様の方法により、プロモ酢酸 tert-ブチルを用いて表題化合物を得た。収率 51%。

- 20 非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (6H, s), 1.42 (15H, s), 2.65 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.65 (2H, br), 6.61-6.65 (2H, m), 7.40-7.48 (2H, m)。

実施例 3 4 9

- 25 2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジン酢酸塩酸塩

2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジン酢酸 1,1-ジメチルエチルエステル (2.7 g, 5.8 mmol) の 6 M 塩酸 (30 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-ジイ

ソプロピルエーテルより結晶化させて表題化合物 (2.5 g、収率 97%)を得た。

融点 231-233 °C (分解)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.34 (6H, s), 1.39 (6H, s), 2.80 (2H, br), 3.08 (2H, s),
3.94 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=9.6Hz), 7.07 (1H, s), 7.76 (1H,
5 dd, J=9.6, 3.0Hz), 8.33 (1H, d, J=3.0Hz), 12.40 (1H, br)。

実施例 3-5-0

4-[[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]安息香酸 メチルエス
テル

10 実施例 3 3 8 と同様の方法により、4-(プロモメチル)安息香酸メチルを用いて表
題化合物を得た。収率 62%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.47 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.91
(6H, s), 5.22 (2H, br s), 6.60 (1H, s), 6.67 (1H, d, J=9.8Hz), 7.37-7.46 (4H,
15 m), 8.01 (2H, d, J=8.4Hz)。

実施例 3 5 1

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メ
チル]ベンズアミド塩酸塩

20 4-[[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]安息香酸 メチルエス
テル (1.0 g, 2.0 mmol) と 2-アミノエタノール (2.0 mL, 33 mmol) のキシレン
(10 mL) 溶液を 4 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧
下留去した。残渣に水を加え、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性
25 にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液
で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残
渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 50:1
の後 20:1) で精製して、粗結晶を得た。得られた粗結晶のエタノール (20 mL) 溶
液に 3.3 M 塩化水素/エタノール溶液 (3.0 mL, 10 mmol) を加え、室温で 10 分

間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルより結晶化させ、表題化合物 (1.1 g、収率 96%) を得た。

融点 175-176 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.28 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.66 (2H, s), 3.09 (2H, s),
 5 3.30-3.40 (2H, m), 3.50 (2H, t, J=5.6Hz), 3.93 (3H, s), 5.24 (2H, br), 6.62
 (1H, d, J=9.6Hz), 7.07 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.0Hz), 7.67 (1H, dd, J=9.4,
 2.2Hz), 7.88 (2H, d, J=8.0Hz), 8.51-8.57 (2H, m)。

実施例 3 5 2

4-[[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
 10 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]安息香酸塩酸塩

実施例 3 4 9 と同様の方法により、4-[[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-
 メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリ
 ジニル]メチル]安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 62%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.27 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.65 (2H, s), 3.09 (2H, s),
 15 3.93 (3H, s), 5.30 (2H, br), 6.64 (1H, d, J=9.6Hz), 7.08 (1H, s), 7.49 (2H,
 d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, dd, J=9.6, 2.2Hz), 7.93 (2H, d, J=8.4Hz), 8.58 (1H,
 d, J=2.2Hz), 12.62 (1H, br)。

実施例 3 5 3

4-[[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
 20 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]ベンズアミド

4-[[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]安息香酸塩酸塩 (1.6
 g, 3.1 mmol) とオキサリルクロリド (0.75 mL, 8.6 mmol) のテトラヒドロフラ
 25 ン (50 mL) 溶液に N,N-ジメチルホルムアミド (0.1 mL) を室温に加え、反応液
 を室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した。得られた残渣のテトラ
 ヒドロフラン (50 mL) 溶液に 6.3 M アンモニア/エタノール溶液 (30 mL) を室
 温に加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を
 加え、有機物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で

洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール 50:1 の後 20:1）で精製して、粗結晶を得た。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶し、表題化合物（0.44 g、収率 31%）を得た。

5 融点 262-266 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.49 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.21 (2H, s), 5.64 (1H, br), 6.08 (1H, br), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.39-7.47 (4H, m), 7.79 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

実施例 3 5 4

10 N-メチル-4-[[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-b]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]ベンズアミド

実施例 3 5 3 と同様の方法により、40% メチルアミン/メタノール溶液を用いて表題化合物を得た。収率 41%。

15 非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.49 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.00 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 5.20 (2H, br), 6.18 (1H, br), 6.59 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.36-7.46 (4H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

実施例 3 5 5

20 4-[[2-オキソ-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-b]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]-N-プロピルベンズアミド

実施例 3 5 3 と同様の方法により、プロピルアミンを用いて表題化合物を得た。収率 57%。

25 融点 193-195 °C（酢酸エチル-ヘキサノ-ジイソプロピルエーテル）。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 2.48 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.41 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.12 (1H, br), 6.59 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.37-7.45 (4H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

実施例 3 5 6

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[4-(メチルチオ)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

- 4-(メチルチオ)ベンゾニトリル (0.776 g, 5.20 mmol) のトルエン (5 mL) およ
び酢酸 (5 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (0.5 mL) を滴下した。氷浴を取り除き、2, 3-
ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン
(0.929 g, 4.00 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。
反応混合物に氷を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出し
た。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウ
ム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これに 2.8 M
塩化水素/エタノール溶液 (7.4 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣をジエチルエー
テルから結晶化させ、酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (0.72 g、収率 43%)
を得た。

- 15 融点 137-140 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (6H, s), 1.67 (6H, s), 2.39 (2H, s), 2.55 (3H, s), 3.00
(2H, s), 4.02 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (2H, d,
J = 8.2 Hz)。

実施例 3 5 7

- 20 1-(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 5 6 と同様の方法により 2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフランカルボニトリル
を用いて表題化合物を得た。収率 51%。

融点 144-148 °C (酢酸エチル)。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (6H, s), 1.65 (6H, s), 2.45 (2H, s), 2.98 (2H, s), 3.36
(2H, t, J = 8.8 Hz), 4.01 (3H, s), 4.72 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.73 (1H, s),
6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.93 (1H, d, J =
1.8 Hz)。

実施例 3 5 8

1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 356 と同様の方法により 1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 44%。

5 融点 156-160 °C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (6H, s), 1.65 (6H, s), 2.45 (2H, s), 2.99 (2H, s), 4.01 (3H, s), 6.11 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (1H, br s), 7.27-7.29 (1H, m)。

実施例 359

10 N,N-ジメチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン塩酸塩

実施例 356 と同様の方法により 4-(ジメチルアミノ)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 24%。

融点 165-168 °C (酢酸エチル-エタノール)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (6H, s), 1.62 (6H, s), 2.58 (2H, s), 2.94 (2H, s), 3.10 (6H, s), 4.01 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)。

実施例 360

20 1-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]エタノン塩酸塩

実施例 356 と同様の方法により 4-アセチルベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 29%。

融点 167-170 °C (酢酸エチル-エタノール)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (6H, s), 1.71 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.69 (3H, s), 3.06 (2H, s), 4.03 (3H, s), 6.77 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)。

実施例 361

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(2-チエニル)フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 5 6 と同様の方法により 2-チオフェンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 30%。

融点 154-156 °C (酢酸エチル-エタノール)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (6H, s), 1.66 (6H, s), 2.59 (2H, s), 3.00 (2H, s), 4.02 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.29 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.05 (1H, br s)。

実施例 3 6 2

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

10 実施例 3 5 6 と同様の方法により 4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 53%。

融点 149-151 °C (酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (6H, s), 1.71 (6H, s), 2.19 (2H, s), 3.05 (2H, s), 4.03 (3H, s), 6.77 (1H, s), 7.84 (4H, s)。

15 実施例 3 6 3

1-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラン)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 5 6 と同様の方法により 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 38%。

20 融点 141-143 °C (ジエチルエーテル-酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 (6H, s), 1.56 (6H, s), 1.66 (6H, s), 2.50 (2H, s), 2.97 (2H, s), 3.08 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.12 (1H, br s), 7.46 (1H, br s)。

実施例 3 6 4

25 ビス[3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[4-(フェニルチオ)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン]三塩酸塩

実施例 3 5 6 と同様の方法により 4-(フェニルチオ)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 48%。

融点 130-132 °C (ジエチルエーテル-酢酸エチル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.37 (6H, s), 1.67 (6H, s), 2.35 (2H, s), 3.00 (2H, s), 4.01 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.27–7.63 (9H, m)。

実施例 3 6 5

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 5 6 と同様の方法により 4-(1-メチルエチル)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 37%。

融点 169–171 °C (酢酸エチル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.35 (6H, s), 1.69 (6H, s), 2.29 (2H, s), 2.95–3.08 (1H, m), 3.01 (2H, s), 4.02 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

実施例 3 6 6

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-(5-メチル-2-チエニル)フロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 5 6 と同様の方法により 5-メチル-2-チオフェンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 12%。

融点 177–179 °C (酢酸エチル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (6H, s), 1.69 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.32 (2H, s), 3.02 (2H, s), 4.02 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。

実施例 3 6 7

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 5 6 と同様の方法により 4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 27%。

融点 163–166 °C (酢酸エチル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (6H, s), 1.70 (6H, s), 2.25 (2H, s), 3.04 (2H, s), 4.03 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

実施例 3 6 8

2-メトキシ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール

- 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾニトリル (0.895 g, 6.00 mmol) のトルエン (5
mL) および酢酸 (5 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (0.6 mL) を滴下した。氷浴を取り
5 除き、2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベン
ゾフラン (1.16 g, 5.00 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を加え、80 °C で 1 時間
攪拌した。反応混合物に氷を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで
2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫
酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
10 グラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-
ヘキサンから再結晶して表題化合物 (0.92 g、収率 48%) を得た。

融点 143-145 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.32 (2H, s), 2.55 (1H, br s),
2.68 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.86-6.92 (3H, m)。

15 実施例 3 6 9

1-(3,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テ
トラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 3,5-ジクロロ-4-ピリジンカルボニトリルを用
いて表題化合物を得た。収率 23%。

- 20 融点 147-148 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.78 (2H, s), 3.92
(3H, s), 6.63 (1H, s), 8.56 (2H, s)。

実施例 3 7 0

- 1-(2-フラニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
25 [2,3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 2-フロニトリルを用いて表題化合物を得た。収
率 25%。

融点 125-127 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.41 (6H, s), 2.51 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.92

(3H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)。

実施例 3 7 1

2-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール

実施例 3 6 8 と同様の方法により酢酸 2-シアノフェニルを用いて表題化合物を得た。収率 19%。

融点 186-189 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.64 (2H, s), 2.74 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.75-6.84 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.24-7.32 (2H, m)。

実施例 3 7 2

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-チエニル)フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 3-チオフェンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 45%。

融点 119-122 °C (ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.36 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz), 7.30-7.39 (2H, m)。

20 実施例 3 7 3

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3-メチル-2-チエニル)フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 3-メチル-2-チオフェンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 23%。

25 融点 195-197 °C (ヘキサン-酢酸エチル)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.19 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.50 (3H, d, $J = 0.8$ Hz), 2.63 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.67-6.69 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J = 3.6$ Hz)。

実施例 3 7 4

1-(2-クロロ-3-ピリジニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 2-クロロ-3-ピリジンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 29%。

5 融点 159-160 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.39 (3H, s), 2.03 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.25 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.70 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.81 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.92 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz)。

10 実施例 3 7 5

1-(2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ピリジニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 25%。

15 融点 97-101 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.02 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.32 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.79 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.92 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.20 (1H, s)。

20 実施例 3 7 6

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-ピラジニルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法によりピラジンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 6%。

25 融点 154-155 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.74 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.62 (1H, s), 8.57 (1H, dd, $J = 2.6, 1.6$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)。

実施例 3 7 7

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-(4-ニトロフェニル)フロ[2, 3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 4-ニトロベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 42%。

5 融点 152-153 °C (酢酸エチルーヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.60 (2H, ddd, $J = 8.6, 2.2, 1.8$ Hz), 8.27 (2H, ddd, $J = 8.6, 2.2, 1.8$ Hz)。

実施例 3 7 8

10 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 4-(メチルスルフィニル)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 26%。

融点 120-121 °C (酢酸エチルーヘキサン)。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.70 (2H, s), 2.72 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

実施例 3 7 9

20 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 4-(メチルスルホニル)ベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 52%。

融点 189-190 °C (酢酸エチルーヘキサン)。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.04 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

実施例 3 8 0

1-(3-フラニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン

実施例 368 と同様の方法により 3-フロニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 31%。

融点 130-131 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.65 (4H, s), 3.92 (3H, s), 6.46 (1H, dd, J = 1.8, 0.8 Hz), 6.59 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 1.8, 1.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 1.4, 0.8 Hz)。

実施例 381

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)フロ[2,3-b]イソキノリン

10 実施例 368 と同様の方法により 3,4,5-トリメトキシベンゾニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 45%。

融点 186-188 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.34 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.61-6.62 (3H, m)。

15 実施例 382

1-[2,2'-ピピリジン]-6-イル-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-b]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

1-[2,2'-ピピリジン]-6-イル-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-3-ピリジンカルボニトリル (2.06 g, 7.51 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、氷冷下濃硫酸 (10 mL) を滴下した。2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (1.45 g, 6.26 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液を滴下し、0 °C で 10 分間攪拌した。反応混合物に氷を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール/酢酸エチルの後 5%) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (0.43 g、収率 17%) を得た。

25 融点 231-234 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.66 (2H, s), 2.89 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J = 9.2, 0.6 Hz), 7.32 (1H, ddd, J =

7.2, 4.8, 1.0 Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 7.80 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.0$ Hz), 7.91–8.02 (2H, m), 8.09 (1H, dd, $J = 2.6, 0.6$ Hz), 8.28 (1H, dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz), 8.68 (1H, ddd, $J = 4.8, 1.8, 1.0$ Hz)。

5 実施例 383

1-(8-メチル-2-キノリニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 382 と同様の方法により 1,6-ジヒドロ-1-(8-メチル-2-キノリニル)-6-オキソ-3-ピリジンカルボニトリルから表題化合物を得た。収率 29%。

10 融点 182–183 °C (酢酸エチル–ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.66 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.74 (1H, dd, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.6, 7.0$ Hz), 7.56–7.62 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 2.6, 0.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)。

15 実施例 384

1-(4-メチル-2-ピリジニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

1,6-ジヒドロ-1-(4-メチル-2-ピリジニル)-6-オキソ-3-ピリジンカルボニトリル
20 (3.22 g, 15.2 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、氷冷下濃硫酸 (10 mL) を滴下した。2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (2.72 g, 11.7 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に氷を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、
25 硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール/酢酸エチルの後 5%) に供し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、酢酸エチル–ヘキサンから再結晶して表題化合物 (1.00 g、収率 19%) を得た。

融点 161–162 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.64 (2H, s), 2.89 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.13 (1H, ddd, $J = 5.2, 1.6, 0.8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.2$ Hz)。

5 実施例 385

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ピリジン 1-オキシド

4-シアノピリジン 1-オキシド (1.26 g, 10.0 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、氷冷下濃硫酸 (5 mL) を滴下した。2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (1.63 g, 7.00 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を滴下し、0 °C で 30 分間、さらに 80 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物に氷を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に供し、酢酸エチルーヘキサンから再結晶して表題化合物 (1.33 g、収率 54%) を得た。

融点 197-199 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.39 (6H, s), 2.41 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.25 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)。

20 実施例 386

4-メチル-1-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ピリジニル]-2(1H)-キノリノン

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ピリジン 1-オキシド (3.52 g, 10.0 mmol) および 2-クロロ-4-メチルキノリン (3.55 g, 20.0 mmol) のキシレン (30 mL) および酢酸 (6 mL) 溶液に 25% 臭化水素/酢酸溶液 (4 mL) を加え、4 時間加熱還流した。反応混合物に氷水を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ

キサン/酢酸エチル 2:1) に供し、酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (2.46 g、収率 50%) を得た。

融点 218-219 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.51 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.57 (2H, br s), 2.68 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.17-7.25 (1H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 5.2, 1.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 8.82 (1H, dd, J = 5.2, 0.8 Hz)。

実施例 387

- 10 1-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ピリジニル]-2(1H)-ピリジノン
- 4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ピリジン 1-オキシド (5.00 g, 14.2 mmol) および 2-クロロピリジン (16.1 g, 142 mmol) のキシレン (45 mL) および酢酸 (9 mL) 溶液に 25% 臭
- 15 化水素/酢酸溶液 (6 mL) を加え、8 時間加熱還流した。反応混合物に氷水を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)、続いて塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、
- 20 酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (1.55 g、収率 25%) を得た。

融点 223-224 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.54 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.24-6.32 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.61 (1H, ddd, J = 9.2, 1.4, 0.8 Hz), 7.34-7.43 (2H, m), 7.78 (1H, ddd, J = 6.8, 2.2, 0.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 1.4, 0.6 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 5.0, 0.6 Hz)。

実施例 388

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノ

- 5 ノリン-1-イル)ピリジン 1-オキシド (0.90 g, 2.55 mmol) の無水酢酸 (5 mL) 溶液を 20 時間加熱還流した。反応混合物をメタノール (100 mL) に溶解し、濃アンモニア水 (20 mL) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣に水を加えた。有機物をクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムの後、2% メタノール/クロロホルム) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (0.52 g、収率 58%) を得た。

融点 232-233 °C。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.35 (1H, dd, $J = 6.6, 1.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 11.42 (1H, br s)。

実施例 389

- 15 1-(4-ピリジニルメチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン
4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン (1.06 g, 3.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 懸濁液に氷冷下、水素化ナトリウム (60% 油分散物) (0.360 g, 9.00 mmol) を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。4-(クロロメチル)ピリジン塩
20 酸塩 (0.738 g, 4.50 mmol) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣に水を加えた。有機物を酢酸エチル抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.41 g、
25 収率 31%) を得た。

融点 171-172 °C。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 5.18 (2H, br s), 6.28 (1H, dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz), 6.61 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.58

(2H, d, $J = 6.0$ Hz)。

実施例 390

1-(2-メトキシエチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

- 5 実施例 389 と同様の方法により 2-ブロモエチルメチルエーテルを用いて表題化合物を得た。収率 38%。

融点 $85-87^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン-酢酸エチル)。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.39 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.31 (3H, s), 3.66 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.15 (2H, br s), 6.18 (1H, dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J = 7.0$ Hz)。

実施例 391

1-(2-ピリジニルメチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

- 15 実施例 389 と同様の方法により 2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 57%。

融点 $165-166^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル-ヘキサン)。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.26 (2H, br s), 6.23 (1H, dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.59 (1H, s), 7.18-7.25 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.66 (1H, td, $J = 7.6, 1.8$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。

実施例 392

2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジンアセトアミド

- 25 実施例 389 と同様の方法により 2-クロロアセトアミドを用いて表題化合物を主生成物として得た。収率 56%。

融点 $251-252^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル-メタノール)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.13 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.61 (4H, s), 3.81 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.14 (1H, dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.80 (1H,

s), 7.20 (1H, br s), 7.61 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.65 (1H, br s)。

実施例 3 9 3

N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジンアセト
5 アミド

実施例 3 9 2 において、表題化合物を副生成物として得た。収率 10%。

融点 166-168 °C (酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.61 (4H, s), 3.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.19 (1H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 6.25
10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.80 (1H, s), 7.14 (1H, br s), 7.30 (1H, br s), 7.66 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.47 (1H, t, J = 5.6 Hz)。

実施例 3 9 4

1-(3-ピリジニルメチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

15 実施例 3 8 9 と同様の方法により 3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて表
題化合物を得た。収率 56%。

融点 126-128 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.39 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.92
(3H, s), 5.19 (2H, br s), 6.25 (1H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 6.60 (1H, s), 6.62
20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 6.8
Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.61 (1H, d,
J = 1.6 Hz)。

実施例 3 9 5

1-メチル-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
25 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3 8 9 と同様の方法によりヨードメタンを用いて表題化合物を得た。収率
62%。

融点 180-181 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.64 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.58

(3H, s), 3.92 (3H, s), 6.23 (1H, dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 7.0$ Hz)。

実施例 3 9 6

1-(2-キノリニルメチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
5 メチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3 8 9 と同様の方法により、2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩を用いて表
題化合物を得た。収率 55%。

融点 189-190 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.37 (6H, s), 2.65 (4H, s), 3.91 (3H, s), 5.47
10 (2H, br s), 6.24 (1H, dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J =$
1.8 Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49-7.59 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 6.8$
Hz), 7.68-7.77 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
8.14 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)。

実施例 3 9 7

15 2-[2-[2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]エチル]-1H-イソインドール
-1,3(2H)-ジオン

実施例 3 8 9 と同様の方法により N-(2-プロモエチル)フタルイミドを用いて表
題化合物を得た。収率 14%。

20 融点 226-228 °C (酢酸エチル-メタノール)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19 (6H, s), 1.50 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.92
(3H, s), 4.13 (2H, br s), 4.26 (2H, br s), 6.15 (1H, dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz),
6.51 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.58 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.72-7.84
(4H, m)。

25 実施例 3 9 8

1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-
テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 3 8 9 と同様の方法により 2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩を
用いて表題化合物を得た。収率 9%。

融点 111-113 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.28 (6H, s), 2.62 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.63 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.05 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.19 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 6.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.60 (1H, s),
5 7.35 (1H, d, J = 7.0 Hz)。

実施例 399

1-(フェニルメチル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 389 と同様の方法によりベンジルブロミドを用いて表題化合物を得た。

10 収率 68%。

融点 170-172 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.18 (2H, br s), 6.19 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 6.59 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30-7.33 (6H, m)。

15 実施例 400

4-[[2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]安息香酸 メチルエステル

20 実施例 389 と同様の方法により 4-(プロモメチル)安息香酸 メチルエステルを用いて表題化合物を得た。収率 73%。

融点 193-194 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.39 (6H, s), 2.64 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92 (6H, s), 5.23 (2H, br s), 6.24 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 6.60 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.01
25 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

実施例 401

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[[2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]ベンズアミド

4-[[2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]安息香酸 メチルエス
テル (1.32 g, 2.64 mmol) および 2-アミノエタノール (2 mL, 33.1 mmol) のキ
シレン (10 mL) 溶液を 7 時間加熱還流した。反応混合物に氷水を加え、クロロ
ホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で
洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲル
カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 19:1 の後 9:1) に供し、酢
酸エチル-メタノールから再結晶して表題化合物 (0.81 g、収率 58%) を得た。
融点 220-222 °C。

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.64 (2H, s), 2.66 (2H, s),
3.48-3.59 (3H, m), 3.76 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.92 (3H, s), 5.18 (2H, br s),
6.26 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 6.60 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.07
(1H, br t, J = 5.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.0 Hz),
7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

15 実施例 402

4-[[2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]-N-(4-ピリジニル)ベ
ンズアミド

4-[[2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]安息香酸 メチルエス
テル (2.78 g, 5.55 mmol) を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) に溶解させ、
30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、2 M 塩酸 (30 mL) 加えた。溶
媒を減圧下で濃縮留去し、エタノールで希釈した。生じた不溶物を濾過し、エタ
ノールを減圧下で濃縮留去した。この操作を 2 回繰り返すことにより、4-[[2-
オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ [2,3-
h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メチル]安息香酸塩酸塩 (2.90 g,
定量的) を得た。得られた 4-[[2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ
-3,3,8,8-テトラメチルフロ [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]メ
チル]安息香酸塩酸塩 (1.20 g, 2.29 mmol)、4-アミノピリジン (0.259 g, 2.75

mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (0.701 g, 4.58 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.483 g, 2.52 mmol) を加え、同温で 1 時間さらに室温で 30 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、
 5 残渣に水酸化ナトリウム水溶液を注いだ。有機物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール/酢酸エチルの後 2%) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (0.15 g、収率 12%) を得た。

10 融点 144-146 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.39 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 5.20 (2H, br s), 6.29 (1H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 6.61 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.70 (2H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (2H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 9.06 (1H, br s)。
 15 s)。

実施例 403

2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルプロ
 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジン酢酸 1,1-ジメチルエチルエス
 テル

20 実施例 389 と同様の方法によりプロモ酢酸 tert-ブチルを用いて表題化合物を得た。収率 80%。

融点 166-168 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.40 (6H, s), 1.49 (9H, s), 2.67 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.25 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 6.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.59 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 7.0 Hz)。
 25

実施例 404

2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルプロ
 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジン酢酸塩酸塩

2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルプロ

[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジン酢酸 1,1-ジメチルエチルエステル (10.1 g, 21.6 mmol) を 6 M 塩酸 (25 mL) に溶解させ、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下で濃縮留去して、表題化合物 (9.60 g, 99%) を得た。

5 非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (6H, s), 1.53 (6H, s), 2.68 (2H, s), 2.98 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.71 (2H, br s), 6.24 (1H, br s), 6.35 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.70 (2H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.0 Hz)。

実施例 405

- 10 2-オキソ-N-(3-ピリジニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジンアセトアミド
- 2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジン酢酸塩酸塩 (1.20 g, 2.68 mmol)、3-アミノピリジン (0.303 g, 3.22 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリア
- 15 ザール-水和物 (0.821 g, 5.36 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.566 g, 2.95 mmol) を加え、同温で 1 時間さらに室温で 3 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮留去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を注いだ。有機物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリ
- 20 ウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール/酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-メタノールから再結晶して表題化合物 (0.51 g, 収率 39%) を得た。

融点 251-253 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.80 (2H, br s), 6.42 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 6.62 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 4.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.94 (1H, ddd, J = 8.4, 1.8, 1.4 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.82 (1H, br s)。

実施例 406

2-オキソ-N-(5-キノリニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジンアセトアミド
実施例 4 0 5 と同様の方法により 5-アミノキノリンを用いて表題化合物を得た。
収率 10%。

- 5 融点 136-138 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.59 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.89 (2H, br s), 6.48 (1H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 6.61 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 4.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.70 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.93 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 10.21 (1H, br s)。

実施例 4 0 7

1-(2-キノリニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

- 15 1-(6-クロロ-3-ピリジニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (0.78 g, 2.10 mmol) およびキノリン 1-オキシド-水和物 (3.05 g, 21.0 mmol) のトルエン (5 mL) および酢酸 (5 mL) 溶液に 25% 臭化水素/酢酸溶液 (1 mL) を加え、20 時間加熱還流した。反応混合物に氷水を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (0.41 g, 収率 41%) を得た。

融点 191-192 °C。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.52 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.98 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 7.69-7.77 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

実施例 408

1-(1-イソキノリニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 407 と同様の方法によりイソキノリン 2-オキシドを用いて表題化合物
5 を得た。収率 40%。

融点 147-149 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.55 (3H, s), 2.63
(2H, s), 2.75 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.22 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.90 (3H, s),
6.58 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.62-7.80 (6H, m), 7.92 (1H, d, J
10 = 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.8 Hz)。

実施例 409

1-[4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)-2-ピリジニル]-2(1H)-キノリノン

4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキ
15 ノリン-1-イル)ピリジン 1-オキシド (0.95 g, 2.7 mmol)、2-クロロキノリン
(1.8 g, 11 mmol)、25% 臭化水素/酢酸溶液 (0.7 mL) および酢酸 (6.0 mL) のト
ルエン (8.8 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混
合物を水に注いだ。濃アンモニア水で弱アルカリ性にした後、有機物を酢酸エチ
ルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウ
20 ムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラム
クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 2:1 の後 1:1) で精製して、粗結晶を
得た。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、表題化合物 (0.72 g、
収率 56%) を得た。

融点 190-191 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.18 (6H, s), 1.24 (6H, s), 2.51 (2H, s), 2.67 (2H, s),
3.80 (3H, s), 6.48 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, d, J=9.6Hz), 6.80 (1H, s),
7.26 (1H, t, J=7.2Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=4.9, 1.6Hz), 7.79
(1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=9.6Hz), 8.80 (1H, d, J=4.9Hz)。

実施例 410

1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-[4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ピリジニル]-3-ピリジンカルボキサミド

5 実施例 4 0 9 と同様の方法により、6-クロロニコチンアミドを用いて表題化合物を得た。収率 31%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.38 (6H, s), 2.05 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.12 (2H, br), 6.59 (1H, d, J=9.6Hz), 6.62 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=5.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=9.6, 2.6Hz), 7.90 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=2.6Hz),
10 8.59 (1H, d, J=5.0Hz)。

実施例 4 1 1

1-(2-クロロ-4-ピリジニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン

4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ピリジン 1-オキシド (2.4 g, 6.8 mmol) のオキシ塩化リン (20 mL, 210 mmol) 溶液を 30 分加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、氷水に注いだ。水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラム
15 クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) で精製して、粗結晶を得た。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、主生成物として表題化合物 (0.84 g、収率 33%) を得た。

融点 139-140 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.37 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93
25 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 7.43 (1H, d, J=0.8Hz), 8.44 (1H, d, J=5.2Hz)。

実施例 4 1 2

1-(3-クロロ-4-ピリジニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン

実施例 4 1 1 において、表題化合物を副生成物として得た。収率 8%。

融点 126-128 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.38 (3H, s), 2.05 (2H, s), 2.69 (1H, d, J = 15.7Hz), 2.80 (1H, d, J = 15.7Hz), 3.92 (3H, s),
5 6.62 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.63 (1H, s)。

実施例 4 1 3

2-[2-オキソ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1(2H)-ピリジニル]-4-ピリジンカルボキサミド
10 1-(2-クロロ-4-ピリジニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-h]イソキノリン (1.0 g, 2.7 mmol)、4-ピリジンカルボキサミド
1-オキシド (2.9 g, 21 mmol)、25% 臭化水素/酢酸溶液 (1.0 mL) および酢酸 (5.6
mL) のキシレン (10 mL) 溶液を 9 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、
反応混合物を水に注いだ。8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性に
15 した後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で
洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣
を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 50:1
の後 20:1) で精製して、粗結晶を得た。得られた粗結晶を酢酸エチル-ジイソプ
ロピルエーテルより再結晶し、表題化合物 (0.22 g、収率 17%) を得た。

20 融点 174-175 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.43 (6H, s), 2.69 (2H, s), 2.76 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.12 (1H, br), 6.43 (1H, d, J=7.3Hz), 6.63 (1H, s), 6.68 (1H, s),
7.16-7.39 (1H, br), 7.78 (1H, d, J=4.4Hz), 8.01 (1H, d, J=7.3Hz), 8.33 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=4.4Hz)。

25 実施例 4 1 4

1-(2-ピリジニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 4 1 3 と同様の方法により、ピリジン 1-オキシドを用いて表題化合物を得
た。収率 56%。

非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.69 (2H, s), 2.78 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.39 (1H, dd, $J=7.1, 1.8\text{Hz}$), 6.62-6.67 (2H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.80-7.89 (1H, m), 7.96-8.00 (2H, m), 8.57-8.60 (1H, m)。

5 実施例 4 1 5

1-(2-キノリニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 4 1 3 と同様の方法により、キノリン 1-オキシドを用いて表題化合物を得た。収率 24%。

10 融点 175-176 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.70 (2H, s), 2.82 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.45 (1H, dd, $J=7.4, 1.8\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, td, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$), 7.77 (1H, td, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.99-8.16 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

15 実施例 4 1 6

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 1 と同様の方法により、4-アニソニトリルと 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランから表題化合物を得た。収率 49%。

20 融点 147-148 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 2.46 (2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 2.68 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.37 (2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)。

実施例 4 1 7

25 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,9,9-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 1 と同様の方法により、ベンゾニトリルと 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-3,3-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランから表題化合物を得た。収率 1.4%。

融点 142-143 °C (ヘキサンジエチルエーテル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.78 (6H, s), 1.18 (6H, s), 2.61 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.32-7.44 (5H, m)。

実施例 4 1 8

- 5 3, 3-ジエチル-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8, 8-ジメチル-1-フェニルフロ
[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 3 0 6 と同様の方法により、ベンゾニトリルと 5-(2-エチル-1-ブテニ
ル)-2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチルベンゾフランから表題化合物を得た。
収率 36%。

- 10 融点 178-179 °C (酢酸エチル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.07 (6H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 1.33 (6H, s), 1.94-2.18 (4H, m),
2.22 (2H, s), 3.07 (2H, s), 4.01 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.57-7.67 (5H, m)。

実施例 4 1 9

- 15 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フロ[2, 3-h]イソキ
ノリンカルボン酸 メチルエステル

実施例 1 と同様の方法により、シアノギ酸メチルを用いて表題化合物を得た。収
率 16%。

融点 161-162 °C (クロロホルム-ヘキサン)。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.94 (2H, s), 3.91
(3H, s), 3.93 (3H, s), 6.55 (1H, s)。

実施例 4 2 0

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フロ[2, 3-h]イソキ
ノリンカルボン酸塩酸塩

- 25 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フロ[2, 3-h]イソキ
ノリンカルボン酸 メチルエステル (1.49 g, 4.69 mmol) のメタノール (5 mL) 溶
液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、混合物を 60 °C で 5 時間攪拌した。
反応液を 5 M 塩酸で酸性にし、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加えてろ過し、
ろ液を減圧濃縮する操作を 3 回繰り返す、表題化合物 (1.50 g、収率 94%) を得
た。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.35 (6H, s), 1.41 (6H, s), 3.02 (2H, s), 3.17 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.99 (1H, s)。

実施例 4 2 1

- 5 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-1-フロ[2,3-h]イソキノリンカルボキサミド

実施例 1 5 9 と同様の方法により、3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フロ[2,3-h]イソキノリンカルボン酸塩酸塩および 4-(2-アミノエチル)ピリジンから、表題化合物を得た。収率 42%。

- 10 融点 160-161 $^{\circ}\text{C}$ (ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.59 (2H, s), 2.93 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.02 (2H, s), 3.68 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.93-7.02 (1H, m), 7.22 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 8.55 (2H, d, $J=6.0$ Hz)。

実施例 4 2 2

- 15 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-N-フェニル-1-フロ[2,3-h]イソキノリンカルボキサミド

実施例 1 5 9 と同様の方法により、3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フロ[2,3-h]イソキノリンカルボン酸塩酸塩およびアニリンから、表題化合物を得た。収率 60%。

- 20 融点 175-176 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.48 (6H, s), 2.63 (2H, s), 3.21 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.55 (1H, s), 7.14 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 8.84 (1H, s)。

実施例 4 2 3

- 25 N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フロ[2,3-h]イソキノリンカルボキサミド

実施例 1 5 9 と同様の方法により、3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フロ[2,3-h]イソキノリンカルボン酸塩酸塩および 3-アミノ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンから、表題化合物を得た。収率 60%。

融点 139-142 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.48 (6H, s), 1.62-1.86 (4H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.58-2.66 (1H, m), 2.59 (2H, s), 2.80-2.98 (4H, m), 3.14 (2H, s), 3.35-3.49 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.97-4.08 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=7.2 Hz)。

実施例 4 2 4

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3-ジメチル-1-(2-チエニル)フロ[2,3-h]イソキノリン

実施例 3 6 8 と同様の方法により 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランおよび 2-チオフェンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 23%。

融点 122-125 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 2.67 (2H, s), 2.73 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.93 (3H, s), 4.43 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.60 (1H, s), 7.01-7.09 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 5.0, 1.4 Hz)。

実施例 4 2 5

3',4'-ジヒドロ-6'-メトキシ-3',3'-ジメチル-1'-フェニルスピロ[シクロペンタン-1,8'(9'H)-フロ[2,3-h]イソキノリン]

ベンゾニトリル (0.700 g, 6.50 mmol) のトルエン (5 mL) および酢酸 (5 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (0.6 mL) を滴下した。氷浴を取り除き、7-メトキシ-5-(2-メチル-1-プロペニル)スピロ[ベンゾフラン-2(3H),1'-シクロペンタン] (1.29 g, 5.00 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (0.87 g、収率 48%) を得た。

融点 130-131 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.43-2.05 (8H, m), 2.32 (2H, s), 2.69 (2H,

s), 3.91 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.38 (5H, s)。

実施例 4 2 6

3', 4'-ジヒドロ-6'-メトキシ-3', 3'-ジメチル-1'-(2-チエニル)スピロ[シクロペンタン-1, 8' (9'H)-フロ[2, 3-h]イソキノリン]

- 5 実施例 4 2 5 と同様の方法により 2-チオフェンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 28%。

融点 142-143 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.54-2.10 (8H, m), 2.65 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 5.0, 3.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 3.6, 1.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 5.0, 1.4 Hz)。

実施例 4 2 7

4-[3', 4'-ジヒドロ-6'-メトキシ-3', 3'-ジメチルスピロ[シクロペンタン-1, 8' (9'H)-フロ[2, 3-h]イソキノリン]-1'-イル]ピリジン 1-オキシド

- 15 実施例 4 2 5 と同様の方法により 4-シアノピリジン 1-オキシドを用いて表題化合物を得た。収率 12%。

融点 205-207 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.47-2.09 (8H, m), 2.56 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.24 (2H, d, J = 5.0 Hz)。

20 実施例 4 2 8

8, 8-ジエチル-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3-ジメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

- 25 ベンゾニトリル (0.670 g, 6.50 mmol) のトルエン (5 mL) および酢酸 (5 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (0.6 mL) を滴下した。氷浴を取り除き、2, 2-ジエチル-2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (1.30 g, 5.00 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷を加え、水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

サン/酢酸エチル 10:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これに 3.35 M 塩化水素/エタノール溶液 (9.61 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルから結晶化させ、酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (0.69 g、収率 35%) を得た。

5 融点 167-169 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.58 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.60 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.70 (6H, s), 2.20 (2H, s), 3.02 (2H, s), 4.02 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.28-7.72 (5H, m)。

実施例 4 2 9

10 8,8-ジエチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3-ジメチル-1-(2-チエニル) フロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

実施例 4 2 8 と同様の方法により 2-チオフェンカルボニトリルを用いて表題化合物を得た。収率 20%。

融点 152-154 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.60-1.72 (4H, m), 1.66 (6H, s), 2.56 (2H, s), 2.98 (2H, s), 4.02 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 4.8, 3.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 3.8, 1.2 Hz)。

実施例 4 3 0

20 4-(8,8-ジエチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ピリジン 1-オキシド塩酸塩

実施例 4 2 8 と同様の方法により 4-シアノピリジン 1-オキシドを用いて表題化合物を得た。収率 4%。

融点 184-186 °C (酢酸エチル)。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.60-1.73 (4H, m), 1.67 (6H, s), 2.43 (2H, s), 3.03 (2H, s), 4.04 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.34 (2H, d, J = 6.8 Hz)。

実施例 4 3 1

1-(6-メチル-2-キノリニル)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2(1H)-ピリジノン

- N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-1,6-ジヒドロ-1-(6-メチル-2-キノリニル)-6-オキソ-3-ピリジンカルボキサミド (0.70 g, 1.4 mmol) のオキシ塩化リン (5.0 mL, 54 mmol) 溶液を 4.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応混合物を水に注いだ。8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性にした後、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) で精製して、粗結晶を得た。得られた粗結晶をヘキサン-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、表題化合物 (0.13 g、収率 19%) を得た。

融点 201-202 °C (ヘキサン-ジイソプロピルエーテル)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.65 (2H, s), 2.98 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.73 (1H, d, J=9.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=2.6Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz)。

実施例 4 3 2

1-(6-クロロ-3-ピリジニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 実施例 4 3 1 と同様の方法により、6-クロロ-N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1,1-ジメチルエチル]-3-ピリジンカルボキサミドから表題化合物を得た。収率 40%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.36 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 2.2Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.0Hz)。

25 実施例 4 3 3

2,2-ジメチルプロパン酸 [5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1H-テトラゾール-1-イル]メチルエステル

3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾニトリル (0.587 g, 3.4 mmol) をトルエン

- (5 mL) および酢酸 (5 mL) に懸濁して、氷冷下で濃硫酸 (0.4 mL)、次いで 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (0.751 g, 3.0 mmol) のトルエン溶液を加え、80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH 4 としてテトラヒドロフランで 3 回抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かし炭酸カリウム (1.11 g, 8.0 mmol) とピバル酸クロロメチル (1.04 mL, 7.2 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮し、ジエチルエーテル/ヘキサン (1:1) から再結晶して表題化合物 (0.122 g, 収率 7.8%) を得た。

融点 134-136 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (9H, s), 1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.52 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.5-8.3 (4H, m)。

実施例 4 3 4

5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1H-テトラゾール-1-酢酸 ナトリウム塩

- 5-(3-シアノフェニル)-1H-テトラゾール-1-酢酸 メチルエステル (0.730 g, 3.0 mmol) をトルエン (5 mL) および酢酸 (5 mL) に溶かして、氷冷下で濃硫酸 (0.4 mL)、次いで 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (0.751 g, 3.0 mmol) のトルエン溶液を加え、80 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH 7 として、ポリスチレンゲル [MCI GEL CHP20P (三菱化成工業製)] を充填したカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール/水 (3:7) で溶出して目的画分を集めてエタノールを濃縮して除き、その後凍結乾燥して表記化合物 (0.68 g, 収率 47%) を得た。

融点 180 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (6H, s), 1.19 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.97 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.4-8.2 (4H, m).

実施例 4 3 5

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8, 8-ジメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

5 N-[2-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)エチル]ベンズアミド (2.93 g, 9.00 mmol) のキシレン (30 mL) 懸濁液にオキシ塩化リン (3.4 mL, 36 mmol) を加え、5 時間加熱還流後、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (35 mL) を加え、氷水 (100 mL) に
10 注いだ。水層をジエチルエーテルで 2 回抽出し、合わせた有機層を 2 M 塩酸で 2 回抽出した。合わせた水層を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:2) に供し、表題化合物の遊離塩
15 基を得た。これを酢酸エチル (15 mL) に溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (3 mL) を加え、析出した固体をろ取、ジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (2.10 g、収率 68%) を得た。

融点 213-215 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.36 (6H, s), 2.35 (2H, s), 3.08 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.96-4.08
20 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.54-7.77 (5H, m), 14.50-14.80 (1H, br)。

実施例 4 3 6

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 8, 8-トリメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン

実施例 4 3 1 と同様の方法により、N-[2-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1-メチルエチル]ベンズアミドから表題化合物を得た。収
25 率 71%。

融点 133-134 °C (ヘキサン-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.47 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.17-2.25
(2H, m), 2.44-2.73 (2H, m), 3.47-3.66 (1H, m), 3.92 (3H, s), 6.65 (1H, s),

7.40 (5H, s)。

実施例 4 3 7

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,8,8-トリメチル-1-(4-ピリジニル)フロ
[2,3-h]イソキノリン

- 5 実施例 4 3 1 と同様の方法により、N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-1-メチルエチル]-4-ピリジンカルボキサミドから表題化合物を得た。収率 24%。

融点 135-136 °C (ヘキサン-ジエチルエーテル)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.47 (3H, d, J=6.8Hz), 2.19-2.37
10 (2H, m), 2.45-2.75 (2H, m), 3.51-3.66 (1H, m), 3.93 (3H, s), 6.67 (1H, s),
7.37 (2H, d, J=5.8Hz), 8.68 (2H, d, J=5.8Hz)。

実施例 4 3 8

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニル-3-フロ[2,3-h]イ
ソキノリンカルボン酸 メチルエステル

- 15 α-(ベンゾイルアミノ)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン
プロパン酸 メチルエステル (2.81 g, 7.33 mmol) およびオキシ塩化リン (15
mL) の混合物を 100 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に
氷および酢酸エチルを加えた。得られた混合物を濃アンモニア水で中和、有機層
を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃
20 縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1、
1:1 の後 1:2) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて
表題化合物 (1.41 g、収率 53%) を得た。

融点 182-184 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, s), 1.35 (3H, s), 2.20 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.31
25 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.86-3.10 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.24
(1H, dd, J = 12.0, 6.6 Hz), 6.69 (1H, s), 7.35-7.51 (5H, m)。

実施例 4 3 9

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロパンアミド

実施例 30 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミンおよびプロピオニルクロリドから表題化合物を得た。収率 92%。

融点 176-184 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.32 (3H, m), 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.40 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.26-7.68 (9H, m)。

実施例 440

- 10 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド
実施例 30 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミンとトリメチルアセチルクロリドから表題化合物を得た。収率 68%。

融点 189-193 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサン)。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.34 (9H, s), 2.26 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.32-7.50 (3H, m), 7.53-7.70 (6H, m)。

実施例 441

- 20 2,2,2-トリフルオロ-N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

- 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン (192 mg, 0.450 mmol) およびトリエチルアミン (82 μL, 0.59 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、氷冷下無水トリフルオロ酢酸 (70 μL, 0.50 mmol) を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムを通して乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (222 mg, 収率 94%) を得た。

融点 149-154 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.32 (6H, br s), 2.02 (2H, s), 2.76 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.29–7.59 (8H, m), 8.95–9.20 (1H, m).

実施例 4 4 2

5 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]ベンズアミド

実施例 3.0 と同様の方法により、3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミンとベンゾイルクロリドから表題化合物を得た。定量的。

融点 204–207 °C (酢酸エチル–ヘキサン)。

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.34–7.38 (1H, m), 7.42–7.64 (8H, m), 7.67–7.73 (2H, m), 7.87–7.92 (2H, m), 7.94–8.07 (1H, m)。

実施例 4 4 3

15 [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 メチルエステル
3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン (192 mg, 0.450 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に炭酸ナトリウム (72 mg, 0.68 mmol) の水 (0.5 mL) 溶液を加え、氷冷下クロロギ酸メチル (43 μL , 0.54 mmol) を滴下、同温で 15 分
20 間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル–ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (165 mg、収率 76%) を得た。

融点 129–133 °C。

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.69 (1H, br s), 7.34 (1H, dt, $J = 7.7$, 1.5 Hz), 7.39–7.49 (3H, m), 7.52–7.63 (4H, m)。

実施例 4 4 4

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ

ソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-イル]ホルムアミド

ギ酸 (0.5 mL) に氷冷下無水酢酸 (0.13 mL, 1.4 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。得られた溶液に 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-アミン (192 mg, 0.450 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム (1.85 g, 22.0 mmol) の水-酢酸エチル懸濁液に反応混合物を滴下し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (196 mg, 収率 96%) を得た。

10 融点 129-133 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24-1.32 (12H, m), 2.26 (2H, s), 2.73 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.05-7.17 (1H, m), 7.32-7.64 (8H, m), 8.36 (0.6H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.72 (0.4H, d, $J = 11.2$ Hz)。

実施例 4 4 5

15 2-(アセチルアミノ)-N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-アミン (171 mg, 0.401 mmol)、N-アセチルグリシン (52 mg, 0.44 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (68 mg, 0.44 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (100 mg, 0.522 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (182 mg, 収率 86%) を得た。

25 融点 218-221 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.52 (2H, s), 2.73

(2H, s), 3.93 (3H, s), 4.08 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.45-6.55 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.31-7.36 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.49-7.60 (6H, m), 8.73-8.87 (1H, m)。

実施例 4 4 6

- 5 N-メチル-N'-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]尿素
3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ
キノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン (171 mg、0.401 mmol) のクロロ
ホルム (1 mL) 溶液にイソシアン酸メチル (26 μ L、0.44 mmol) を滴下し、室温
10 で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラム
クロマトグラフィー (酢酸エチル) に供し、表題化合物 (186 mg、収率 96%) を
得た。

非晶質。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (12H, s), 2.25 (2H, s), 2.74 (2H, s), 2.77 (3H, d, J
15 = 4.5 Hz), 3.93 (3H, s), 5.05 (1H, br s), 6.64 (1H, s), 6.98 (1H, br s),
7.25-7.33 (3H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.49-4.57 (2H, m)。

実施例 4 4 7

- 4-オキソ-4-[[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アミノ]酪酸
20 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ
キノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン (192 mg、0.450 mmol) のテトラ
ヒドロフラン (1 mL) 溶液に無水コハク酸 (45 mg、0.45 mmol) のテトラヒドロ
フラン (0.5 mL) 溶液を加え、50 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃
縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムの後、クロロ
25 ホルム/メタノール 5:1) に供し、表題化合物 (219 mg、収率 92%) を得た。

非晶質。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.38 (6H, br s), 2.24 (2H, s), 2.46 (4H, br
s), 2.81 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.25-7.60 (7H, m), 7.61 (1H,
s), 9.45-9.75 (1H, br)。

実施例 4 4 8

N-メチル-N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

実施例 7 4 と同様の方法により N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
5 3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-
イル]アセトアミドを用いて表題化合物を得た。収率 79%。

非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.92 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.71
(2H, s), 3.29 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.20-7.30 (2H, m), 7.34
10 (1H, dt, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.58-7.69 (4H, m)。

実施例 4 4 9

3'-(6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ
キノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン

1-(3-ブロモフェニル)-6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチ
15 ルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩 (493 mg, 1.00 mmol) の 1,2-ジメトキシエタ
ン (3 mL)、エタノール (1.5 mL) および水 (1.5 mL) 溶液に炭酸ナトリウム (265
mg, 2.50 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ア
ニリン (263 mg, 1.20 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジ
ウム(0) (24 mg, 0.021 mmol) を加え、窒素雰囲気下 80 °C で 14 時間攪拌した。
20 反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水洗、0.5
M 塩酸で 2 回抽出した。水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出し
た。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウ
ム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 2:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンか
25 ら再結晶して表題化合物 (373 mg, 収率 80%) を得た。

融点 148-150 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.38-1.60
(2H, m), 1.74-1.91 (2H, m), 2.24 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.72 (2H, br s), 4.10
(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.61 (1H, s), 6.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25-7.32 (1H,

m), 7.35-7.47 (3H, m), 7.51-7.59 (2H, m).

実施例 450

N-[3'-(6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

- 5 実施例 30 と同様の方法により 3'-(6-ブトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミンから表題化合物を得た。収率 95%。

融点 202-204 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (12H, s), 1.38-1.59 (2H, m),
10 1.74-1.91 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.62 (1H, s), 7.29-7.60 (8H, m), 7.72 (1H, br s)。

実施例 451

- 4-アミノ-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 メチルエステル
15 1-(3-ブromoフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (1.66 g, 4.01 mmol)、2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 メチルエステル (1.22 g, 4.40 mmol)、炭酸ナトリウム (637 mg, 6.01 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (93 mg, 0.080 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン
20 (12 mL)、エタノール (6 mL) および水 (6 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供した。得られたもの
25 を酢酸エチルに溶解し、0.5 M 塩酸で 2 回抽出、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮して表題化合物 (1.85 g、収率 95%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.89

(3H, s), 3.93 (3H, s), 5.79 (2H, br s), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (1H, dt, $J = 7.3, 1.5$ Hz), 7.38-7.47 (1H, m), 7.51-7.59 (3H, m), 8.11 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。

実施例 4 5 2

- 5 4-(アセチルアミノ)-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 メチルエステル

- 4-アミノ-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 メチルエステル (1.43 g, 2.95 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に氷冷下無水酢酸 (0.28 mL, 3.0 mmol) を滴下し、室温で 10 分間、60 °C で 1 時間攪拌した。同量の無水酢酸を追加し、100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1 の後 2:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (1.12 g, 収率 72%) を得た。
- 15

融点 116-119 °C。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.39 (1H, dt, $J = 7.3, 1.6$ Hz), 7.47 (1H, td, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.56-7.64 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.07 (1H, br s)。
- 20

実施例 4 5 3

- 4-(アセチルアミノ)-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸
- 4-(アセチルアミノ)-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 メチルエステル (692 mg, 1.31 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.52 mL, 2.6 mmol) を加え、室温で 40 分間攪拌後 10 分間加熱還
- 25

流した。反応混合物を減圧濃縮し、水 (2 mL) を加え、2 M 塩酸 (1.3 mL、2.6 mmol) を滴下して中和、析出した粉末をろ取、水およびジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (671 mg、定量的) を得た。

融点 181-186 °C。

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.76 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.84-7.93 (1H, m), 8.24 (1H, d J = 2.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.75 (1H, br s)。

実施例 4 5 4

- 10 N-[4'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド
1-(4-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩 (181 mg、0.402 mmol) および炭酸ナトリウム (149 mg、1.41 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (1.2 mL)、エタノール (0.6 mL)
15 および水 (0.6 mL) 懸濁液に 4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (116 mg、0.444 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (11 mg、0.0095 mmol) を加え、窒素雰囲気下 85 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (102 mg、収率 54%) を得た。

融点 128-132 °C。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.32 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.23 (1H, br s), 7.46 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56-7.64 (4H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz)。

実施例 4 5 5

N-[4'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ

ソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド

実施例 4 5 4 と同様の方法により、3-アセトアミドベンゼンボロン酸を用いて表題化合物を得た。収率 84%。

非晶質。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.31 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.34-7.66 (8H, m), 7.79 (1H, br s)。

実施例 4 5 6

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル

- 10 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (2.81 g, 6.78 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 エチルエステル (2.25 g, 8.15 mmol)、炭酸ナトリウム (1.08 g, 10.2 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (157 mg, 0.136 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (24 mL)、エタノール (12 mL) および水 (12 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供して表題化合物 (2.87 g、収率 88%) を得た。
- 20

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.26 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.63 (1H, s), 7.37-7.54 (2H, m), 7.62-7.71 (4H, m), 8.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

25 実施例 4 5 7

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル (2.74 g、

5.67 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL、20 mmol) を加え、70 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1 M 塩酸 (20 mL、20 mmol) を加え、塩化ナトリウムを加えて飽和させた後、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (2.26 g、収率 87%) を得た。

融点 161-165 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (6H, s), 1.19 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.67 (1H, s), 7.79-7.87 (3H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

実施例 4 5 8

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (365 mg、0.801 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (147 mg、0.966 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (200 mg、1.04 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (286 mg、収率 79%) を得た。

融点 134-137 °C (分解)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.50-6.40 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.39-7.54 (2H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz)。

実施例 4 5 9

N-メチル-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

- 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (365 mg, 0.801 mmol)、40% メチルアミン/メタノール溶液 (75 mg, 0.97 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (135 mg, 0.880 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (200 mg, 1.04 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (317 mg、収率 84%) を得た。

融点 242-244 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.04 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.93 (3H, s), 6.15-6.30 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.37-7.53 (2H, m), 7.59-7.70 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

実施例 460

- N,N-ジメチル-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (365 mg, 0.801 mmol)、2 M ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (0.48 mL, 0.96 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (135 mg, 0.880 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (200 mg, 1.04 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮して表題化合物 (319 mg、収率 83%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.03 (3H, br s), 3.12 (3H, br s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.36-7.53 (4H, m), 7.58-7.68 (4H, m)。

実施例 4 6 1

- 5 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド
- 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (1.40 g, 3.50 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (1.01 g, 3.87 mmol)、炭酸ナ
- 10 トリウム (927 mg, 8.75 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (81 mg, 0.070 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (10 mL)、エタノール (5 mL) および水 (5 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下 80 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 10:1 で溶出)、減圧濃縮、析出した粉末をろ
- 15 取し、酢酸エチル-ジエチルエーテル混合液で洗浄して表題化合物 (921 mg, 収率 58%) を得た。

融点 185-189 °C。

- ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.14 (6H, s), 1.19 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.23 (2H, s),
- 20 2.56 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.42-7.77 (7H, m), 10.05 (1H, s)。

実施例 4 6 2

- トリフルオロメタンスルホン酸 1-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-
- 25 6-イルエステル

実施例 9 5 と同様の方法により N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミドから表題化合物を得た。収率 96%。

非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.13-2.23 (3H, m), 2.30 (2H, s), 2.72 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.29-7.70 (9H, m)。

実施例 463

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

トリフルオロメタンスルホン酸 1-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イルエステル (496 mg, 0.846 mmol)、トリエチルアミン (0.35 mL, 2.5 mmol)、酢酸パラジウム(II) (4.7 mg, 0.021 mmol) およびトリフェニルホスフィン (11 mg, 0.042 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液にギ酸 (64 μL , 1.7 mmol) を加え、窒素雰囲気下 60 $^{\circ}\text{C}$ で 4 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (294 mg、収率 79%) を得た。

融点 198-200 $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.72 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.35 (1H, dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz), 7.44 (1H, td, $J = 7.4, 1.0$ Hz), 7.49-7.62 (7H, m)。

実施例 464

トリフルオロメタンスルホン酸 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イルエステル

実施例 95 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールから表題化合物を得た。

定量的。

ガム状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.29 (2H, s), 2.69 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.14-7.38 (2H, m), 7.53-7.60 (2H, m)。

実施例 4 6 5

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン

- トリフルオロメタンスルホン酸 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-
5 3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イルエステル (5.13 g、9.64 mmol)、トリエチルアミン (4.0 mL、29 mmol)、酢酸パラジウム(II) (54 mg、0.24 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (126 mg、0.480 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にギ酸 (0.73 mL、19 mmol) を加え、窒素雰囲気下 65 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
10 を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供して 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリンを含む油状物を得た。
- 15 このものと 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (1.21 g、5.52 mmol)、炭酸ナトリウム (795 mg、7.50 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (116 mg、0.100 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (15 mL)、エタノール (7 mL) および水 (7 mL) に懸濁し、窒素
20 雰囲気下 80 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 2:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.35 g、収率 35%) を得た。

- 25 融点 161-163 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (12H, s), 2.24 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.73 (2H, br s), 6.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.36-7.48 (3H, m), 7.54-7.60 (2H, m)。

実施例 4 6 6

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[3'-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ
[2, 3-h]イソキノリン-1-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

実施例 4 4 1 と同様の方法により 3'-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメ
チルフロ [2, 3-h]イソキノリン-1-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-アミンから表題化
5 合物を得た。収率 83%。

融点 228-230 °C。 (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.75 (2H, s), 6.78
(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.62 (8H, m), 8.82 (1H,
br s)。

10 実施例 4 6 7

4-[[[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ [2, 3-h]
イソキノリン-1-イル) フェニル]アミノ]カルボニル]安息香酸 メチルエステル
3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ [2, 3-h]イソキ
ノリン-1-イル)ベンゼンアミン (2.81 g, 8.02 mmol) およびトリエチルアミン

15 (1.5 mL, 11 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に氷冷下、テレフタル酸
モノメチルクロリド (1.91 g, 9.62 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反
応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水
素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウ
ム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を
20 塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後
1:1) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (3.75 g,
収率 91%) を得た。

融点 156-160 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (6H, br s), 1.33 (6H, s), 2.34 (2H, s), 2.60 (2H, br
25 s), 3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.37
(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.89-7.98 (3H, m), 8.12 (2H,
d, J = 7.8 Hz), 8.66 (1H, br s)。

実施例 4 6 8

4-[[[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ [2, 3-h]

イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]安息香酸塩酸塩

4-[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]安息香酸 メチルエステル (1.03 g、2.01 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL、2.5 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌後、1.5 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、氷冷下、1 M 塩酸 (5.0 mL、5.0 mmol) を滴下した。飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物 (1.06 g、収率 99%) を得た。

10 非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (6H, s), 1.62 (3H, br s), 1.73 (3H, br s), 2.26-2.54 (2H, m), 2.94-3.24 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.25 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.01 (1H, br s), 12.88 (1H, br s)。

実施例 469

N-メチル-N'-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,4-ベンゼンジカルボキサミド
4-[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]安息香酸塩酸塩 (268 mg、0.501 mmol)、40% メチルアミン/メタノール溶液 (55 mg、0.56 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (85 mg、0.56 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.17 mL、1.2 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (125 mg、0.652 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-メタノール混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチル/メタノール 10:1 で溶出)、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-メタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (215 mg、収率 84%) を得た。

融点 310-312 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (6H, s), 1.23 (6H, s), 2.33 (2H, br s), 2.64 (2H, s), 2.81 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.82 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.77-7.81 (1H, m), 7.88-7.94 (1H, m), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.57-8.63 (1H, m), 10.40 (1H, s).

実施例 470

2-[(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 8, 8-トリメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン
3-(プロモメチル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 8, 8-トリメチル-1-フェ
10 ニルフロ[2, 3-h]イソキノリン (2.49 g, 6.01 mmol)、フタルイミドカリウム (90%)
(1.86 g, 9.0 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (25 mL) 懸濁液を窒素雰囲気
下、2.5 時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。
合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結
15 晶化させ、メタノール-アセトン-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (1.56 g、
収率 54%) を得た。

融点 121-125 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.97-2.19 (2H, m), 2.81 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.02 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.85 (1H, d, J = 13.6
20 Hz), 3.86 (3H, s), 3.96 (1H, d, J = 13.6 Hz), 6.54 (1H, s), 7.36-7.52 (5H, m), 7.61-7.80 (4H, m)。

実施例 471

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 8, 8-トリメチル-1-フェニル-3-フロ[2, 3-
h]イソキノリンメタンアミン
25 2-[(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 8, 8-トリメチル-1-フェニルフロ[2, 3-
h]イソキノリン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (2.08 g、
4.33 mmol) のエタノール (20 mL) 懸濁液にヒドラジン-水和物 (0.25 mL、5.2
mmol) を加え、2 時間後と 3 時間後に同量のヒドラジン-水和物を追加しながら
4 時間加熱還流した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (9.0 mL、9.0

mmol) を加え水で希釈、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 100:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (823 mg、収率 54%) を得た。

5 融点 143-145 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.06 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.16 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.25 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.49 (1H, d, J = 15.4 Hz), 2.80 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.89 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.93 (1H, d, J = 15.4 Hz), 3.92 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.39 (5H, s)。

10 実施例 472

酢酸 (3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチルエステル

酢酸 2-(ベンゾイルアミノ)-3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)プロピルエステル (3.34 g、8.40 mmol) のアセトニトリル (65 mL)

15 懸濁液にオキシ塩化リン (9.4 mL、0.10 mol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合物を氷に注ぎ、氷冷下濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (2.62 g、収率 82%) を得た。

融点 168-169 °C。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (3H, s), 1.36 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 2.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 2.52-2.79 (2H, m), 3.54-3.76 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 11.0, 6.6 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 11.0, 6.2 Hz), 6.68 (1H, s), 7.42 (5H, s)。

実施例 473

25 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニル-3-フロ[2,3-h]イソキノリンメタノール

酢酸 (3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチルエステル (1.00 g、2.64 mmol) のメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL、

8.0 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (553 mg、収率 62%) を得た。

5 融点 156-158 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (3H, s), 1.38 (3H, s), 2.21 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 2.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 2.51-2.70 (2H, m), 2.90-3.15 (1H, br), 3.36-3.57 (1H, m), 3.76 (1H, dd, $J = 10.7, 7.7$ Hz), 3.87-4.03 (1H, m), 3.93 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.43 (5H, s)。

10 実施例 474

2-[(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルプロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニル-3-プロ[2,3-h]イソキノリンメタノール (793 mg、2.35 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液を氷冷し、

15 メタンスルホンクロリド (0.22 mL、2.8 mmol) を滴下、同温で 30 分間攪拌、メタンスルホンクロリド (0.04 mL、0.5 mmol) を追加し、さらに 30 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣にトルエンを加え、再度減圧濃縮してメタンスルホン酸 (3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルプロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチルエステル

20 を得た。

これを N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、フタルイミドカリウム (90%、725 mg、3.5 mmol) を加え、100 °C で 4.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (337 mg、収率 31%) を得た。

25

融点 228-229 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.18 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 2.32 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 2.57-2.75 (2H, m), 3.78-4.15 (2H, m), 3.87 (3H, s),

4.24 (1H, dd, $J = 13.2, 5.4$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.34-7.48 (5H, m), 7.68-7.92 (4H, m)。

実施例 475

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニル-3-フロ[2,3-h]イ
5 ソキノリンメタンアミン二塩酸塩

2-[(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (350 mg, 0.750
mmol) のエタノール (4 mL) 懸濁液にヒドラジーン水和物 ($84 \mu\text{L}$, 1.7 mmol) を
10 加え、2.5 時間加熱還流した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え
水で希釈、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃
縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルの後酢
酸エチル/メタノール 10:1) に供し、3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジ
メチル-1-フェニル-3-フロ[2,3-h]イソキノリンメタンアミン (164 mg) を非晶
質として得た。

15 これを酢酸エチル (2 mL) に溶解し、0.8 M 塩化水素/メタノール溶液 (1.8 mL,
1.4 mmol) を加え、減圧濃縮した。残渣をエタノール-酢酸エチルから結晶化さ
せて表題化合物 (140 mg, 収率 46%) を得た。

融点 192-194 °C。

¹H NMR (DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, s), 1.26 (3H, s), 2.26 (2H, s), 3.05-3.40 (4H,
20 m), 3.80-4.50 (1H, m), 3.94 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.55-7.78 (5H, m),
8.35-8.65 (3H, m)。

実施例 476

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-2-オキシドフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド

25 実施例 110 と同様の方法により N-[3'-(1,2,3,4,8,9-ヘキサヒドロ-6-メトキ
シ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-
3-イル]アセトアミドから表題化合物を得た。収率 66%。

融点 158-162 °C (メタノール-ジエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.51 (6H, s), 2.04 (2H, s), 2.13

(3H, s), 3.09 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.27-7.53 (5H, m), 7.56-7.69 (3H, m), 7.69 (1H, br s)。

実施例 477

N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
5 3-シアノ-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニル)ベンズアミド (0.84 g, 2.84 mmol)、1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (1.07 g, 4.26 mmol)、酢酸 (7 mL) およびトルエン (10 mL) の混合物に濃硫酸 (0.393 mL, 7.38 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層をアンモニア水および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にして、ジイソプロピルエーテル-ジエチルエーテル (1:1) で洗浄した。水層を 2 M 塩酸で pH 7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール 23:2) に供した後、酢酸エチルから結晶化し、表題化合物 (0.20 g, 収率 13%) を得た。

融点 264-266 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.57-7.68 (2H, m), 8.01-8.09 (2H, m), 8.72 (2H, s), 10.58 (1H, br s)。

実施例 478

N-(2-オキソ-3-ペリジニル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および
25 3-アミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリジノンから、表題化合物を得た。収率 63%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.30 (6H, s), 1.58-1.80 (2H,

m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.18 (2H, s), 2.59-2.72 (3H, m), 3.27-3.38 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.40-4.50 (1H, m), 6.27 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.33-7.36 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.88-7.95 (2H, m)。

実施例 479

- 5 (S)-N-[ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン-3-イル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および

- 10 (S)-3-アミノヘキサヒドロ-2H-アゼピン-2-オンから、表題化合物を得た。収率 65%。

非晶質。

$[\alpha]_D^{+23}$ 1.0 (c 1.0, メタノール)。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (3H, s), 1.30 (9H, s), 1.51-2.05 (6H, m), 2.16 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.20-3.38 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.68-4.78 (1H, m), 6.53 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.42-7.51 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 7.88-7.92 (2H, m)。

実施例 480

- 20 (R)-N-[ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン-3-イル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 159 と同様の方法により、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および (R)-3-アミノヘキサヒドロ-2H-アゼピン-2-オンから、表題化合物を得た。収率

- 25 33%。

非晶質。

$[\alpha]_D - 22.5$ (c 1.0, メタノール)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (3H, s), 1.30 (9H, s), 1.51-2.25 (6H, m), 2.17 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.20-3.36 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.69-4.78 (1H, m), 6.29

(1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.41-7.51 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 7.88-7.91 (2H, m)。

実施例 481

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

1-(7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (15.0 g, 56.7 mmol)、3-シアノ安息香酸メチル (9.14 g, 56.7 mmol)、酢酸 (80 mL) およびトルエン (100 mL) の混合物に濃硫酸 (7.86 mL, 0.147 mol) を加え、これを 80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した後水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を氷冷した後、濃アンモニア水で塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1) に供し、表題化合物 (9.00 g、収率 39%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.47 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.15 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.62 (1H, s), 7.47 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.05-8.08 (2H, m)。

実施例 482

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (8.80 g, 21.6 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) を加え、混合物を 50 °C で 12 時間攪拌した。反応液を氷冷した後 5 M 塩酸 (17 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮する操作を 3 回繰り返した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、表題化合物 (6.15 g、収率 66%) を得た。

融点 240-243 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.46 (6H, s), 2.02-2.25 (2H, m), 3.16 (2H, s), 4.24 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.09 (1H, s), 7.76

(1H, t, J=7.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.16 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=7.8 Hz)。

実施例 483

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (1.00 g, 2.33 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (0.392 g, 2.56 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.580 g, 3.03 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。これに 40% メチルアミン/メタノール溶液 (1.2 mL) を加え、混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶化し、表題化合物 (0.80 g、収率 84%) を得た。

融点 173-174 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.47 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.13 (2H, s), 2.61 (2H, s), 2.94 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.85-6.90 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.85-7.90 (1H, m)。

実施例 484

N-[2-アミノ-2-オキシエチル]-3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (1.00 g, 2.33 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (0.810 mL, 5.83 mmol) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸イソブチル (0.362 mL, 2.80 mmol) を滴下して、混合物を氷冷下で 45 分間攪拌した。グリシンアミド塩酸塩 (0.386 g, 3.50 mmol) を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.75 mL, 3.5 mmol) に溶解した液を反応液に加え、混合物を氷冷下で 3 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナト

リウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化し、表題化合物 (0.82 g、収率 75%) を得た。

融点 127-128 °C。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.47 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.14 (2H, s), 2.64 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.81 (1H, br s), 6.40 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 7.41-7.50 (2H, m), 7.85-7.99 (3H, m)。

実施例 485

- 10 N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエステル
3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (2.00 g、4.65 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (0.784 g、5.12 mmol)、2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩
15 (1.05 g、6.05 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.59 mL、18.6 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.16 g、6.05 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (1.82 g、収率 77%) を得た。

融点 155-156 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24-1.30 (15H, m), 1.47 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.66 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.13-4.28 (4H, m), 6.61 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.42-7.50 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m)。

25 実施例 486

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]-2-メチルアラニン塩酸塩
N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエステル (1.25 g、

2.47 mmol) のエタノール (7 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に 5 M 塩酸 (3.7 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮する操作を 3 回繰り返した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、表題化合物 (1.28 g、定量的) を得た。

融点 234-238 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (12H, s), 1.34 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.45 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.72 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.85 (1H, s), 7.51-7.53 (2H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 8.61 (1H, s)。

10 実施例 487

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]-2-メチルアラニン塩酸塩 (0.80 g、1.55 mmol)、
15 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (0.307 g、2.02 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液を氷冷し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.387 g、2.02 mmol) を加え、氷冷下で 30 分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (0.541 mL、3.88 mmol) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に少量の水を加え、減圧下で濃縮した。残渣に
20 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、表題化合物 (0.50 g、収率 68%) を得た。

融点 204-206 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.47 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.69 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.18 (2H, q, J=6.9 Hz), 5.54 (1H, br s), 6.50 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.42-7.49 (2H, m), 7.85-7.89 (2H, m)。

実施例 488

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノ

ノリン-1-イル)ベンゼンアミン

- 1-(7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン-2-メチル-1-プロパノール (11.2 g, 42.3 mmol)、3-アミノベンゾニトリル (5.00 g, 42.3 mmol)、酢酸 (60 mL) およびトルエン (75 mL) の混合物を氷冷し、濃硫酸 (6.77 mL、0.127 mol) を加え、80 °C で 1 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃アンモニア水で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、表題化合物 (8.17 g、収率 53%) を得た。

10 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.32 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.70 (2H, br s), 4.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.70-7.21 (4H, m)。

実施例 489

- 15 N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (0.73 g, 2.00 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液を氷冷し、メタンスルホニルクロリド (0.186 mL, 2.40 mmol) を滴下して、混合物を氷冷下で 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 97:3) に供した後、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、表題化合物 (0.52 g、収率 59%) を得た。

融点 181-182 °C。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.23 (2H, s), 2.71 (2H, s), 2.77 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.08-7.14 (1H, m), 7.22-7.35 (4H, m)。

実施例 490

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ

ソキノリン-1-イル)フェニル]-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド
実施例30と同様の方法により、3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-
テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミンおよびメタンス
ルホニルクロリドから、表題化合物を得た。収率 53%。

5 融点 183-184 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 2.23
(2H, br s), 2.68 (2H, s), 3.40 (6H, s), 4.18 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 6.61 (1H,
s), 7.29 (1H, t, $J=1.5$ Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.61
(1H, dt, $J=7.8$ Hz, 1.5 Hz)。

10 実施例491

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)フェニル]-2-(メチルチオ)アセトアミド

実施例30と同様の方法により、3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-
テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミンおよびクロロア
セチルクロリドから、2-クロロ-N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド
15 を得た。これを実施例38と同様の方法により、表題化合物に導いた。収率 50%。

融点 162-163 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 2.19
20 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.34 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=6.9$ Hz),
6.60 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.36 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.43 (1H, s),
7.84 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.82 (1H, s)。

実施例492

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
25 ソキノリン-1-イル)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド

実施例39と同様の方法により、N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-(メチルチ
オ)アセトアミドから、表題化合物を得た。収率 67%。

融点 114-118 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.33 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.28 (2H, s), 2.62 (2H, s), 2.69 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 3.93 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 4.09 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.78 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.32–7.39 (1H, m), 7.61–7.65 (2H, m), 10.40 (1H, s)。

5 実施例 4 9 3

N-(ヒドロキシメチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド (0.50 g, 1.32 mmol)、37% ホルマリン (1.07 g, 13.2 mmol) および炭酸カリウム (0.365 g, 2.64 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液を、60 °C で 3 時間攪拌した後、1 ヶ月放置した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 19:1) に供し、表題化合物 (0.40 g, 収率 74%) を得た。

15 非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.87 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 6.62 (1H, s), 7.39–7.48 (2H, m), 7.83–7.89 (2H, m), 8.05–8.11 (1H, m)。

実施例 4 9 4

20 N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

実施例 2 9 1 と同様の方法により、N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミドから表題化合物を得た。収率 35%。

25 融点 215–216 °C (酢酸エチル)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.95 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.44 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.18 (1H, br s), 7.42–7.50 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.87–7.91 (1H, m)。

実施例 4 9 5

N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-4-オキソ
ソフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

- 実施例 294 と同様の方法により、N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロ
キシ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベン
5 ズアミドから表題化合物を得た。収率 45%。

融点 229-231 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (6H, s), 1.52 (6H, s), 2.17 (2H, s), 3.00 (3H, d, J=4.8
Hz), 4.00 (3H, s), 6.36-6.48 (1H, m), 7.44-7.59 (3H, m), 7.78 (1H, s),
7.85-7.91 (1H, m)。

10 実施例 496

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒド
ロキシ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベン
ズアミド

- 実施例 291 と同様の方法により、N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチ
15 ル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)ベンズアミドから表題化合物を得た。収率 64%。

融点 155-158 °C (酢酸エチル)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25-1.31 (12H, m), 1.69 (6H, s), 2.20 (2H, s), 3.96 (3H,
s), 4.48 (1H, s), 5.82 (1H, br s), 6.77 (1H, br s), 7.03 (1H, s), 7.43-7.52
20 (3H, m), 7.91 (2H, s)。

実施例 497

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メト
キシ-3,3,8,8-テトラメチル-4-オキソフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズ
アミド

- 25 実施例 294 と同様の方法により、N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチ
ル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミドから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 180-181 °C (酢酸エチル)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.26 (6H, s), 1.41 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.24 (2H, s),

3.91 (3H, s), 6.85 (1H, br s), 7.19 (1H, br s), 7.47-7.55 (3H, m), 7.90-7.98 (2H, m), 8.29 (1H, br s)。

実施例 498

3-(プロモメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチルフロ
5 [2,3-h]イソキノリン塩酸塩

ベンゾニトリル (20 mL) を -5 °C に冷却し、塩化アルミニウム (2.38 g, 17.9 mmol) を加えて攪拌した。これに 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゾフラン (2.20 g, 8.93 mmol) を加えた後、直ちに臭素 (0.46 mL, 8.93 mmol) を滴下し、混合物を -5 °C で 1 時間、さらに室温で 3
10 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸に注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を濃アンモニア水で塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 17:3 から 7:3) に供し、3-(プロモメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テ
15 トラヒドロ-3,8,8-トリメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (1.41 g, 収率 37%) を得た。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (6H, s), 1.34 (3H, s), 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.18 (2H, s), 2.78 (1H, d, J=15.9 Hz), 2.93 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.40 (1H, d, J=9.9 Hz), 3.55 (1H, d, J=9.9 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.65 (1H, s), 7.39 (5H, s)。
20

これを塩酸塩にした後に、ジエチルエーテルから粉末化させ、表題化合物 (1.40 g, 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゾフランからの収率 34%) を得た。一部を酢酸エチルから結晶化した。

融点 156-159 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.59 (3H, s), 2.17 (2H, s), 3.35 (2H, s), 3.83 (1H, d, J=10.8 Hz), 3.92 (1H, d, J=10.8 Hz), 4.24 (2H, q, J=6.9 Hz), 7.11 (1H, s), 7.59-7.78 (5H, m)。
25

実施例 499

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-N,N,3,8,8-ペンタメチル-3-フロ[2,3-h]イソ

キノリンメタンアミン二塩酸塩

- 3-(プロモメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン塩酸塩 (0.50 g、1.08 mmol)、40% メチルアミン水溶液 (2
mL) および N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) の混合物を、封管中、180 °C で 14
5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽
出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 からヘキサン/酢酸エチル/トリエチルア
ミン 92:5:3) に供した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ
ン/酢酸エチル 4:1) に供し、6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-N,N,3,8,8-ペン
10 タメチル-3-フロ[2,3-h]イソキノリンメタンアミン (0.22 g、収率 52%) を得た。
油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22-1.32 (9H, m), 1.45 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.18 (2H, s),
2.31 (6H, s), 2.35-2.51 (2H, m), 2.64 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 2.97 (1H, d, $J=15.6$
Hz), 4.17 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.62 (1H, s), 7.38 (5H, s)。

- 15 これを塩酸塩にした後、酢酸エチルから結晶化し、表題化合物 (0.20 g、3-(プロ
モメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン塩酸塩からの収率 40%) を得た。

融点 145-147 °C。

- ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.38 (3H, t, $J=6.9$ Hz),
20 1.54-1.62 (3H, m), 2.11 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.28 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.91
(6H, s), 3.20 (2H, s), 3.60 (2H, s), 4.23 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 7.03 (1H, s),
7.59-7.69 (5H, m)。

実施例 500

- 6-エトキシ-N-エチル-3,4,8,9-テトラヒドロ-N,3,8,8-テトラメチル-3-フロ
25 [2,3-h]イソキノリンメタンアミン二塩酸塩

実施例 499 と同様の方法により、3-(プロモメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テ
トラヒドロ-3,8,8-トリメチルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩および N-エチルメ
チルアミンから、表題化合物を得た。収率 33%。

融点 146-149 °C (酢酸エチル)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.27 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.38 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.58 (3H, s), 2.13 (1H, d, J=16.4 Hz), 2.26 (1H, d, J=16.4 Hz), 2.89 (3H, s), 3.20-3.61 (6H, m), 4.23 (2H, q, J=6.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.60-7.65 (5H, m)。

5 実施例 501

ジメチルカルバモチオ酸 0-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]エステル塩酸塩

水酸化カリウム (587 mg, 10.5 mmol) の水 (30 mL)-アセトン (30 mL) 溶液に 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール (3.50 g, 9.96 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。氷冷下、N,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド (1.42 g, 11.5 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。アセトンを減圧留去し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を 3.40 g 得た。そのうち 753 mg を酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (745 mg, 収率 57%) を得た。

20 非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.41 (3H, s), 1.47 (3H, s), 2.05-2.75 (2H, m), 3.17 (2H, s), 3.20-3.50 (6H, m), 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.37-7.54 (3H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 12.70 (1H, br s)。

実施例 502

25 2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノキシ]アセトアミド

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール (215 mg, 0.612 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に氷冷下、カリウム tert-ブトキシド (380 mg, 3.37 mmol) を加え、

室温で 1 時間攪拌した。2-ブロモアセトアミド (279 mg, 2.02 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、90 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン 15:30:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (130 mg、収率 52%) を得た。

融点 172-174 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.24 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.63 (1H, br s), 6.60 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 6.93-7.05 (3H, m), 7.29-7.37 (1H, m)。

実施例 503

N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

3-シアノ-N-メチルベンゼンスルホンアミド (2.10 g, 10.7 mmol) の酢酸 (10 mL) - トルエン (17 mL) 懸濁液に氷冷下、濃硫酸 (1.2 mL, 22.5 mmol) を滴下し、室温で 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (3.20 g, 12.8 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン 25:25:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (3.19 g、収率 64%) を得た。

融点 164-167 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.46 (6H, br s), 2.13 (2H, s), 2.45 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.04-3.30 (3H, m), 3.95 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.76-8.26 (4H, m)。

実施例 504

2-[(メチル)[[(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルホニル]アミノ]酢酸 エチルエステ
ル塩酸塩

- 5 N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (900 mg, 1.94
mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (9 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム
(66% 油分散物) (148 mg, 4.07 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、
10 ブロモ酢酸エチル (0.23 mL, 2.03 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応
混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和
塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。
残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1)
に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水
素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物
15 (680 mg, 収率 64%) を得た。

融点 122-125 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22 (6H, s), 1.46 (6H, br s),
2.17 (2H, s), 2.87 (3H, s), 3.17 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.06 (2H, q, J = 7.0
Hz), 4.12 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.81-7.92 (2H, m), 8.09-8.13 (2H, m)。

20 実施例 505

2-[(メチル)[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルホニル]アミノ]アセトアミド

- 2-[(メチル)[[(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルホニル]アミノ]酢酸 エチルエステ
25 ル塩酸塩 (464 mg, 0.842 mmol) のエタノール (1.5 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナト
リウム水溶液 (1.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。エタノールを減圧留去
した後水を加え、5 M 塩酸で pH を 6 とし、酢酸エチル-テトラヒドロフランで
2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、
2-[(メチル)[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ

[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルホニル]アミノ]酢酸 (394 mg) を得た。得られた酢酸誘導体 (390 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (199 mg, 1.04 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (123 mg, 0.802 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、濃アンモニア水 (0.5 mL) を加え、同温下 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (55 mg、収率 14%) を得た。

融点 105-107 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.72 (2H, s), 2.86 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.58 (1H, br s), 6.58 (1H, br s), 6.64 (1H, s), 7.59-7.86 (4H, m)。

15 実施例 506

N-[3-[[[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルホニル]アミノ]フェニル]アセトアミド塩酸塩

N-[3-[(3-シアノベンゼンスルホニル)アミノ]フェニル]アセトアミド (1.39 g, 4.41 mmol) の酢酸 (5 mL)-トルエン (8 mL) 溶液に氷冷下、濃硫酸 (0.52 mL, 9.70 mmol) を滴下し、室温で 1-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (1.32 g, 5.29 mmol) を加え、60 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後 1:3) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (815 mg、収率 48%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.09 (6H, s), 1.45 (6H, s), 1.73-2.00 (2H, m), 1.94 (3H, s), 3.17 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.65-6.78 (1H, m), 7.10-7.13 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.80-7.90 (2H, m), 8.05-8.20 (2H, m), 10.05 (1H, s), 10.58 (1H, s)。

5 実施例 507

2-[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルホニル]アミノ]アセトアミド塩酸塩

2-[[[3-(シアノベンゼン)スルホニル]アミノ]アセトアミド (180 mg, 0.752 mmol) の酢酸 (1 mL) - トルエン (1.6 mL) 懸濁液に氷冷下、濃硫酸 (0.088 mL, 1.65

10 mmol) を滴下し、室温で 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (226 mg, 0.903 mmol) を加え、60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 10:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (189 mg、収率 50%) を得た。

非晶質。

20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.22 (6H, s), 1.46 (6H, br s), 2.00-2.30 (2H, m), 3.17 (2H, s), 3.30-3.60 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.10 (2H, s), 7.42 (1H, s), 7.80-7.87 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.11-8.25 (2H, m)。

実施例 508

25 N-(ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン-3-イル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

3-シアノ-N-(ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (360 mg, 1.23 mmol) の酢酸 (2 mL) - トルエン (3.2 mL) 懸濁液に氷冷下、濃硫酸 (0.14 mL, 2.71 mmol) を滴下し、室温で 5 分間攪拌した。1-(2,3-ジヒ

ドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (369 mg, 1.47 mmol) を加え、65 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (270 mg、収率 39%) を得た。非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.44 (3H, s), 1.45-1.85 (4H, m), 1.47 (3H, s), 2.00-2.35 (2H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.16 (2H, s), 3.39-3.45 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.00-4.15 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.65-7.90 (2H, m), 7.82 (2H, br s), 8.03-8.20 (2H, m)。

実施例 509

ジメチルカルバモチオ酸 S-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]エステル塩酸塩
ジメチルカルバモチオ酸 S-(3-シアノフェニル)エステル (637 mg, 3.09 mmol) の酢酸 (4 mL) - トルエン (6.5 mL) 懸濁液に氷冷下、濃硫酸 (0.36 mL, 6.80 mmol) を滴下し、室温で 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (928 mg, 3.71 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を非晶質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.39 (2H, br s), 2.67 (2H, s), 3.03 (6H, br s), 3.91 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.38-7.58 (4H, m)。

これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (618 mg、収率 42%) を得た。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (6H, s), 1.42 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.13 (1H, br d, $J = 15.8$ Hz), 2.40-2.60 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.00-3.50 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.68-7.80 (4H, m)。

5 実施例 5 1 0

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-[3-(メチルチオ)フェニル]プロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

ジメチルカルバモチオ酸 S-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルプロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]エステル (1.12 g, 2.55

- 10 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に氷冷下、28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、5 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、水素化ナトリウム
- 15 (66% 油分散物) (93 mg, 2.55 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。氷冷下、ヨードメタン (0.16 mL, 2.55 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、表
- 20 題化合物の遊離塩基を非晶質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.49 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.13-7.31 (4H, m)。

これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (247 mg、収率 23%) を得た。

- 25 融点 130-140 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.55 (3H, s), 3.14 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.31-7.35 (1H, m), 7.51-7.63 (3H, m)。

実施例 5 1 1

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[3-(メチルスルホ
イニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[3-(メチルチオ)フ
ェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン (288 mg, 0.755 mmol) のメタノール (3.5 mL)

- 5 溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (404 mg, 1.89 mmol) の水 (2.5 mL) 溶液を加
え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加え、
酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶
液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) に供し、
10 表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エ
チル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物
(257 mg、収率 78%) を得た。

非晶質。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.15 (2H, s), 2.85 (3H, s),
15 3.17 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.76-8.05 (4H, m)。

実施例 5 1 2

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[3-(メチルスルホ
ニル)フェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩

- 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-[3-(メチルチオ)フ
ェニル]フロ[2, 3-h]イソキノリン塩酸塩 (202 mg, 0.483 mmol) のメタノール (3
20 mL) 溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (517 mg, 2.42 mmol) の水 (2 mL) 溶液を
加え、60 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムを
加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウ
ム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性
25 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、表題
化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル
溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルか
ら結晶化させて表題化合物 (171 mg、収率 79%) を得た。

融点 141-145 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.14 (2H, s), 3.16 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.86-8.00 (2H, m), 8.23-8.27 (2H, m)。

実施例 5 1 3

- 5 2-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]チオ]アセトアミド

28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (1.43 g, 7.39 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に氷冷下、ジメチルカルバモチオ酸 S-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]エステル (1.62 g, 3.69 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。氷冷下、2-プロモアセトアミド (509 mg, 3.69 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルーテトラヒドロフランで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2) に供して非晶質 (1.25 g) を得た。一部 (369 mg) を酢酸エチルーヘキサンから結晶化させて表題化合物 (298 mg、収率 64%) を得た。融点 118-120 °C。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.20 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.66 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.44 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 7.21-7.43 (4H, m)。

実施例 5 1 4

2-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルフィニル]アセトアミド塩酸塩

25 2-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]チオ]アセトアミド (401 mg, 0.945 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (655 mg, 3.06 mmol) の水 (2.5 mL) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し

た。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:3 の後酢酸エチル）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物（357 mg、収率 79%）を得た。

5 非晶質。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.23 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.17 (2H, s), 3.17 (2H, s), 3.80 (1H, br d, $J = 13.4$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.04 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.75-8.03 (5H, m)。

実施例 5 1 5

10 2-[[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルホニル]アセトアミド塩酸塩

2-[[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]チオ]アセトアミド (486 mg, 1.14 mmol) のメタノール (6 mL) 溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (1.22 g, 5.72 mmol) の水 (4 mL)

15 溶液を加え、70 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:3）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (370 mg、収率 66%) を得た。

非晶質。

25 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.21 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 3.17 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.30-4.60 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.84-7.98 (2H, m), 8.15-8.19 (2H, m)。

実施例 5 1 6

3-クロロ-N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1-プロパンスルホンアミド

3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノ

ノリン-1-イル)ベンゼンアミン (729 mg, 2.08 mmol) およびトリエチルアミン (0.32 mL, 2.29 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に 3-クロロプロパンスルホニルクロリド (0.25 mL, 2.08 mmol) を氷冷下滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン 25:25:1) に供して油状物 (820 mg) を得た。一部 (520 mg) を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (453 mg、収率 70%) を得た。

10 融点 163-165 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.17-2.31 (2H, m), 2.24 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.12 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.93 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.12-7.39 (4H, m)。

実施例 5 1 7

15 2-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]イソチアゾリジン 1, 1-ジオキシド
3-クロロ-N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1-プロパンスルホンアミド (352 mg, 0.717 mmol) のトルエン (3 mL) 溶液に 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-
20 エン (0.11 mL, 0.753 mmol) を加え、110 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、1 M 塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (112 mg、収率 34%) を得た。

25 融点 114-116 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 2.70 (2H, s), 3.38 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.24-7.27 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m)。

実施例 5 1 8

N,N-ジメチル-N'-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルファミド

- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (340 mg, 0.970 mmol) のテトラヒドロフラン (3
5 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.07 mmol) および ジメチルスルファモイルクロリド (0.10 mL, 0.970 mmol) を加え、15 時間加熱還流した。
反応混合物に水を注ぎ、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラム
10 クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2) に供し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (226 mg, 収率 51%) を得た。

融点 134-136 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.70 (2H, s), 2.82 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.09-7.13 (2H, m), 7.21-7.36 (2H, m)。

15 実施例 5 1 9

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペンアミド

- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (1.07 g, 3.05 mmol) のテトラヒドロフラン (10
20 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.47 mL, 3.36 mmol) および 3-クロロプロピオニルクロリド (0.31 mL, 3.21 mmol) を加え、同温下 1.5 時間攪拌した。
反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後ヘキ
25 サン/酢酸エチル/メタノール 25:25:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物および 3-クロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミドの約 1:1 混合物 (1.12 g) を得た。

この混合物の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (220 mg,

- 1.59 mmol) およびヨウ化カリウム (22 mg, 0.133 mmol) を加え、60 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (419 mg, 収率 34%) で得た。

融点 188-190 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 5.74 (1H, dd, J = 10.0, 1.6 Hz), 6.22 (1H, dd, J = 16.9, 10.0 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 16.9, 1.6 Hz), 6.60 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.44 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.96 (1H, s)。

実施例 520

- 4-クロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ブタンアミド
- 15 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (1.85 g, 5.28 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.81 mL, 5.81 mmol) および 4-クロロブチリルクロリド (0.62 mL, 5.54 mmol) を加え、同温下 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水および水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (2.25 g, 収率 94%) を得た。

融点 146-148 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.10-2.23 (2H, m), 2.30 (2H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.69 (2H, s), 3.65 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, s)。

実施例 521

- 1-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ

ソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピロリジノン塩酸塩

- 4-クロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ブタンアミド (1.54 g, 3.38 mmol) の
N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (514 mg, 3.72 mmol) お
5 よび ヨウ化カリウム (56 mg, 0.338 mmol) を加え、60 °Cで 2 時間、80 °Cで 5
時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有
機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ
過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルの
後酢酸エチル/トリエチルアミン 50:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。
10 これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、
ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (941 mg、収率 61%) で得た。
非晶質。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.02-2.15 (2H, m), 2.20-2.40
(2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 3.14 (2H, s), 3.70-4.05 (2H, m), 3.94 (3H, s),
15 7.09 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.68 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.94
(1H, d, J = 8.0 Hz)。

実施例 5 2 2

- 3-クロロ-2,2-ジメチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テト
ラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド
20 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキ
ノリン-1-イル)ベンゼンアミン (2.96 g, 8.45 mmol) のテトラヒドロフラン (20
mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (1.30 mL, 9.30 mmol) および 3-クロロピ
パロイルクロリド (1.15 mL, 8.87 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反
応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化
25 ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣
を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (3.83 g、収率 97%) を得
た。

融点 189-191 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.31 (2H, s), 2.68

(2H, s), 3.70 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 7.6$, 1.4 Hz), 7.35 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 7.55 (1H, br s), 7.81 (1H, dd, $J = 7.6$, 1.4 Hz)。

実施例 5 2 3

- 5 3,3-ジメチル-1-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-アゼチジノン塩酸塩
- 3-クロロ-2,2-ジメチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド (1.63 g, 3.48 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に炭酸カリウム (529 mg, 10 3.83 mmol) およびヨウ化カリウム (58 mg, 0.348 mmol) を加え、70 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに
- 15 溶解し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (1.50 g、収率 92%) を得た。

融点 191-193 °C。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.29 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 20 7.62-7.64 (3H, m)。

実施例 5 2 4

- 5-オキソ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピロリジンカルボキサミド
- D,L-ピログルタミン酸 (3.65 g, 28.3 mmol) のトルエン (16 mL) 溶液に塩化チ
- 25 オニル (2.06 mL, 28.3 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、50 °C で 40 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、氷冷下、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (1.98 g, 5.66 mmol) およびトリエチルアミン (3.94 mL, 28.3 mmol) を加え、室温で 3

時間攪拌した。反応混合物に塩化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルーテトラ
ヒドロフランで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗
浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー（酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 30:1）に供し、
5 酢酸エチルーヘキサンから結晶化させて表題化合物（1.57 g、収率 60%）を得た。
融点 145-147 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.30-2.59 (4H,
m), 2.67 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.20-4.30 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.94 (1H,
s), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23-7.37 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.74 (1H, d,
10 J = 8.0 Hz), 8.50 (1H, s)。

実施例 5 2 5

N-メチル-5-オキシ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピロリジンカルボキサミド
塩酸塩

15 D,L-ピログルタミン酸 (909 mg, 7.04 mmol) の トルエン (4 mL) 溶液に塩化チ
オニル (0.51 mL, 7.04 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、
50 °C で 40 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を N,N-ジメチルホルムアミ
ド (4 mL) に溶解し、氷冷下、N-メチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-
3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (493
20 mg, 1.35 mmol) およびトリエチルアミン (0.98 mL, 7.04 mmol) を加え、室温で
3 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルー
テトラヒドロフランで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶
液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に供し、表題化合物の遊離塩基を
25 得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃
縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (516 mg、収率 75%) を得
た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.47 (6H, s), 1.90-2.30 (4H, m), 2.19 (2H,

s), 3.17 (2H, s), 3.25 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00-4.15 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.55-7.85 (5H, m)。

実施例 5 2 6

2,6-ジクロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド

2,6-ジクロロニコチン酸 (90%) (188 mg, 0.881 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (160 mg, 0.989 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (347 mg, 0.989 mmol) を加え、室温で 1 時間、60 °C で 2 時間、90 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (95 mg, 収率 18%) を得た。

融点 130-132 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.34 (6H, br s), 2.33 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.56 (1H, s)。

20 実施例 5 2 7

N-[3-[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]フェニル]アセトアミド塩酸塩

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (327 mg, 0.933 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に N,N'-カルボニルジイミダゾール (151 mg, 0.933 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。3'-アミノアセトアニリド (140 mg, 0.933 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:2、酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 20:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物（128 mg、収率 24%）を得た。

5 非晶質。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.18-2.55 (2H, m), 3.15 (2H, br s), 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.13-7.23 (4H, m), 7.50-7.88 (4H, m), 9.30 (1H, s), 9.59 (1H, s), 9.93 (1H, s)。

実施例 5 2 8

10 [3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]尿素

3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (327 mg, 0.933 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に氷冷下、シアン酸ナトリウム (121 mg, 1.87 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.36 mL, 4.67 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に供し、ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (303 mg、収率 83%) を得た。

融点 174-176 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.89 (2H, br s), 6.60 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.55 (1H, s)。

25 実施例 5 2 9

N-メチル-N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]尿素

N-メチル-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (350 mg, 0.960 mmol) のテトラヒ

- ドロフラン (3 mL) 溶液に氷冷下、シアン酸ナトリウム (125 mg, 1.92 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.37 mL, 4.80 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (263 mg、収率 67%) を得た。

融点 108-109 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.22 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.28 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.42 (2H, br s), 6.62 (1H, s), 7.30-7.52 (4H, m)。

実施例 530

- N-メチル-N'-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]尿素
- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (316 mg, 0.902 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にクロロ炭酸フェニル (0.11 mL, 0.902 mmol) およびトリエチルアミン (0.13 mL, 0.902 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。塩酸メチルアミン (73 mg, 1.08 mmol) およびトリエチルアミン (0.31 mL, 2.26 mmol) を加え、室温で 2 時間、50 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 50:1) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (278 mg、収率 76%) を得た。

- 融点 125-127 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.29 (2H, s), 2.69 (2H, s), 2.74 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.92 (3H, s), 5.13 (1H, br s), 6.60 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (1H, s), 7.21-7.39 (2H, m)。

実施例 531

N-(2-ピリジニル)-N'-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]尿素

- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (315 mg, 0.899 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.13 mL, 0.899 mmol) およびクロロ炭酸フェニル (0.11 mL, 0.899 mmol) を加え、室温で 40 分間攪拌した。2-アミノピリジン (93 mg, 0.989 mmol) を加え、室温で 2 時間、60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:2) に供し、ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (166 mg、収率 39%) を得た。

融点 189-191 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.35 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.56-7.66 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.25-8.28 (2H, m), 11.91 (1H, s)。

実施例 532

- N-(2-クロロエチル)-N'-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]尿素
- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (519 mg, 1.48 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にイソシアン酸 2-クロロエチル (0.12 mL, 1.48 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に塩化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (477 mg、収率 71%) を得た。

融点 147-150 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.45-3.63 (4H, m), 3.92 (3H, s), 5.68 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.60 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, s)。

5 実施例 5 3 3

1-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン

N-(2-クロロエチル)-N'-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]尿素 (351 mg, 0.770 mmol)

10 の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に氷冷下、カリウム tert-ブトキシド (86 mg, 0.770 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (251 mg, 収率 78%) を得た。

15 融点 225-227 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.30 (2H, br s), 2.68 (2H, s), 3.57 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.92 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 8.1 Hz), 4.60 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

20 実施例 5 3 4

N,N'-ジメチル-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルファミド塩酸塩

2-メチル-2-プロパノール (0.15 mL, 1.57 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、氷冷下、イソシアン酸クロロスルホニル (0.14 mL, 1.57 mmol) を加え、
25 室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (500 mg, 1.43 mmol) およびトリエチルアミン (0.24 mL, 1.72 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリ

ウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1）に供し、[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]スルホニル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル (510 mg、収率 5 67%) を結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.41 (9H, s), 2.22 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.21-7.41 (4H, m)。

得られたカルバミン酸誘導体 (500 mg, 0.944 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (36 mg, 0.991 mmol) 10 を加え、減圧下、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、ヨードメタン (0.06 mL, 0.991 mmol) を加え、同温下、3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 2:1）に供し、(メチル) [[3-(3,4,8,9-テトラ 15 ヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]スルホニル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステルと (メチル) [[(メチル) [3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]スルホニル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステルの約 1:1 混合物 (379 mg) を得た。

20 得られた混合物 (370 mg) に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (3 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:1）に供し、表題化合物の遊離塩基 25 を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (129 mg、収率 28%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.19 (6H, s), 1.40 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.97-2.50 (2H,

m), 2.51 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.14 (2H, s), 3.15 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.43-7.67 (4H, m)。

実施例 5 3 5

5 N-メチル-N'-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]スルファミド

実施例 5 3 4 において、カラムクロマトグラフィーで N,N'-ジメチル体を分離後、ヘキサン/酢酸エチル 1:2 で溶出し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (85 mg、収率 21%) を得た。

融点 135-136 °C。

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.33 (6H, br s), 2.25 (2H, s), 2.60 (3H, s), 2.72 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.86 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.03-7.14 (2H, m), 7.28-7.39 (2H, m)。

実施例 5 3 6

15 N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ [2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)フェニル]スルファミド塩酸塩

[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ [2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]スルホニル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエ
チルエステル (539 mg, 1.02 mmol) に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (3 mL) を
20 加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中
和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸
ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、表題化合
物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液
25 を加え、減圧濃縮し、エタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表
題化合物 (333 mg、収率 70%) を得た。

融点 191-194 °C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.22 (6H, s), 1.41 (3H, s), 1.47 (3H, s), 2.00-2.55 (2H, m), 3.00-3.40 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.18-7.59 (6H, m), 9.99 (1H, s)。

実施例 5 3 7

5-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル 1, 1-ジオキシド

- 5 [[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]スルホニル]カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル (312 mg, 0.589 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (45 mg, 1.24 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、1, 2-ジブプロモエタン (0.051 mL, 0.589 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 2:1) に供し、ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (133 mg、収率 41%) を得た。

- 15 融点 157-159 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.56 (9H, s), 2.26 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 3.78-3.85 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.92-3.99 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.32-7.36 (2H, m), 7.44-7.46 (2H, m)。

実施例 5 3 8

- 20 2-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1, 2, 5-チアジアゾリジン 1, 1-ジオキシド
- 5-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル 1, 1-ジオキシド (1.30 g, 2.34 mmol) に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣の結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (922 mg、収率 87%) を得た。

融点 145-147 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (12H, s), 2.22 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.18 (2H, br s), 3.64-3.80 (2H, br), 3.93 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.04-7.07 (2H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

5 実施例 5 3 9

[5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリジン-2-アセトアミド 1,1-ジオキシド

- 2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリジン 1,1-ジオキシド (313 mg, 0.687 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にカリウム tert-ブトキシド (77 mg, 0.687 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。2-ブロモアセトアミド (95 mg, 0.687 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、さらに 2-ブロモアセトアミド (95 mg, 0.687 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、酢酸エチル/トリエチルアミン 50:1 の後酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン 50:1:1) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (206 mg、収率 59%) を得た。

融点 206-208 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.26 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 3.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.85 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.92 (3H, s), 5.63 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 6.62 (1H, br s), 7.26-7.30 (2H, m), 7.38-7.45 (2H, m)。

実施例 5 4 0

5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリン-2-酢酸 エチルエステル 1,1-ジオキシド

2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリジン 1,1-ジオキシド (1.88 g, 4.13 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液にカリウム tert-ブトキシド (695 mg, 6.19 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。プロモ酢酸エチル (0.46 mL, 4.13 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (583 mg、収率 26%) を得た。

10 融点 153-155 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.73 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.92 (5H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.60 (1H, s), 7.23-7.27 (2H, m), 7.41-7.43 (2H, m)。

15 実施例 5 4 1

2-[(2-オキシ-3-ピロリジニル)アミノ]-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド二塩酸塩

2-クロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド (320 mg, 0.750 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に D,L-3-アミノ-2-ピロリジノン (83 mg, 0.825 mmol)、炭酸カリウム (114 mg, 0.825 mmol) およびヨウ化カリウム (13 mg, 0.0750 mmol) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に塩化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 10:1 の後酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン 50:5:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから

結晶化させて表題化合物 (245 mg、収率 58%) を得た。

融点 181-184 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.10-2.42 (4H, m), 3.16-3.30 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.01-4.33 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.40 (1H, s), 9.40-10.00 (2H, m), 11.32 (1H, s).

実施例 5 4 2

2-[アセチル(2-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩

2-クロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド (338 mg, 0.792 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に D,L-3-アミノ-2-ピロリジノン (87 mg, 0.871 mmol)、炭酸カリウム (120 mg, 0.871 mmol) およびヨウ化カリウム (13 mg, 0.0792 mmol) を加え、60 °C で 2.5 時間攪拌した。氷冷下、アセチルクロリド (0.12 mL, 0.174 mmol) およびトリエチルアミン (0.36 mL, 2.61 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 50:1 の後 10:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (167 mg、収率 37%) を得た。

融点 197-200 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.42 (6H, s), 1.96 (3H, s), 2.05-2.33 (4H, m), 3.10-3.58 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.15-4.81 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.29 (0.5H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (0.5H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.67 (1H, m), 7.70-8.05 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.12 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 10.49 (0.5H, s), 11.23 (0.5H, s).

実施例 5 4 3

2-[メチル(2-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

- 5 2-[(2-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド二塩酸塩 (173 mg, 0.307 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に氷冷下、炭酸カリウム (89 mg, 0.645 mmol) およびヨードメタン (0.021 mL, 0.338 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン 30:1:1) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (4 mg、収率 3%) を得た。
- 10

- 15 融点 112-114 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.32 (6H, s), 2.05-2.45 (2H, m), 2.30 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.68 (2H, s), 3.29 (2H, s), 3.32-3.42 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.92 (3H, s), 5.64 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.67 (1H, s)。

20

実施例 5 4 4

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 エチルエステル

- 3-シアノ安息香酸エチル (27.6 g, 157 mmol) の酢酸 (90 mL)-トルエン (150 mL) 溶液に氷冷下、濃硫酸 (17.6 mL, 330 mmol) を滴下し、室温で 1-(7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (50.0 g, 189 mmol) を加え、65 °C で 1 時間攪拌した。エタノール (105 mL) を滴下し、75 °C で 40 分間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、有機層を分離し、2 M 塩酸で抽出した。合わせた水層を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽
- 25

出した (I)。合わせた有機層を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (II)、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化させて表題化合物 (11.8 g、収率 18%) を得た。融点 97-100 °C。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.15 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.62 (1H, s), 7.47 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.4, 1.2$ Hz), 7.61 (1H, ddd, $J = 7.4, 1.8, 1.2$ Hz), 8.06-8.10 (2H, m)。

実施例 5 4 5

- 10 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

実施例 5 4 4 における水層を合わせ ((I) および (II))、5 M 塩酸で中和し、酢酸エチル-テトラヒドロフランで 3 回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (2.77 g、収率 5%) を得た。

- 15 融点 137-139 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (12H, s), 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.17 (2H, s), 2.66-3.10 (2H, br), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.27 (1H, s)。

実施例 5 4 6

- 20 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (9.36 g, 25.7 mmol) を酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (4.47 g、収率 40%) を得た。

- 25 融点 240 °C (分解)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.26 (6H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.42 (6H, s), 2.10-2.55 (2H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 4.23 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.99-7.07 (3H, m), 7.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz)。

実施例 5 4 7

[[4-[[[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]ホスホン酸 ジエチルエステル塩酸塩

- 5 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩 (850 mg, 1.94 mmol) および 4-[(ジエトキシホスフィニル)メチル]安息香酸 (529 mg, 1.94 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (327 mg, 2.13 mmol)、トリエチルアミン (0.95 mL, 6.79 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (483 mg, 2.52 mmol) を加え、
- 10 室温で 7 時間攪拌した。4-[(ジエトキシホスフィニル)メチル]安息香酸 (211 mg, 0.776 mmol) を加え、同条件下、12 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラム
- 15 クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (682 mg、収率 54%) を得た。

融点 190-191 °C。

- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆-D₂O (1 滴)) δ 1.18 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (6H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (6H, s), 2.20-2.32 (1H, m), 2.40-2.53 (1H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 3.35 (2H, d, J = 21.9 Hz), 3.91-4.03 (4H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.09 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H,
- 25 d, J = 7.7 Hz), 8.09 (1H, s), 10.59 (1H, s)。

実施例 5 4 8

6-(エチルスルフィニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン

6-(エチルチオ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ

キノリン塩酸塩 (326 mg, 0.811 mmol) のメタノール (3.5 mL) 溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (434 mg, 2.03 mmol) の水 (2.5 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (168 mg, 収率 54%) を得た。

融点 146-147 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.30 (15H, m), 2.19 (2H, s), 2.77 (2H, s), 2.82-3.18 (2H, m), 7.41-7.42 (6H, m)。

実施例 549

3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 エチルエステル

1.57 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (42.3 mL, 66.4 mmol) に N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (10.0 mL, 66.4 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液、7-プロモ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (4.68 g, 16.6 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液および二硫化 n-プロピル (20 g, 133 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を -78 °C で順に滴下し、室温まで自然昇温させながら 15 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンの後ヘキサン/酢酸エチル 50:1) に供し、2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)-7-(プロピルチオ)ベンゾフランおよび 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランの約 15:2 混合物 (4.11 g) を得た。

得られた混合物 (1.01 g) および 3-シアノ安息香酸 エチル (601 mg, 3.43 mmol) の酢酸 (2 mL)-トルエン (4.5 mL) 懸濁液に氷冷下、濃硫酸 (0.38 mL, 7.20 mmol) を滴下し、60 °C で 1 時間攪拌した。エタノール (2.1 mL, 34.9 mmol) を滴下し、同温下、30 分間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、炭酸水素ナトリウ

ムで中和し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後 10:1）に供した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1）に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物（136 mg、収率 9%）を得た。母液をヘキサンから結晶化させて表題化合物の2番晶（18 mg、収率 5%）を得た。

融点 83-84 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.64-1.76 (2H, m), 2.16 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.95 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.92 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 7.8, 7.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.07-8.10 (2H, m)。

実施例 550

3-[6-(エチルチオ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 イソプロピルエステル
7-(エチルチオ)-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (811 mg, 3.21 mmol) および 3-シアノ安息香酸イソプロピル (552 mg, 2.92 mmol) の酢酸 (3mL) - トルエン (6 mL) 懸濁液に氷冷下、濃硫酸 (0.33 mL, 6.13 mmol) を滴下し、70 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1）に供し、ペンタンから結晶化させて表題化合物（86 mg、収率 7%）を得た。

融点 108-110 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.92 (6H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.36 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.17 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.00 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.20-5.33 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.04 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz)。

実施例 551

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステル塩酸塩

3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステル (4.99 g, 12.7 mmol) の酢酸 (6.5 mL)

- 5 溶液にパラホルムアルデヒド (94%) (841 mg, 26.3 mmol)、臭化ナトリウム (2.98 g, 29.0 mmol) および濃硫酸 (2.11 mL, 39.6 mmol) を加え、100 °C で 11 時間攪拌した。メタノールを 75 °C で滴下し、同温下で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液
- 10 および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、3-[5-(プロモメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステル (1.30 g、収率 21%) を非晶質として得た。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.12 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz)。得られたプロモ誘導体 (1.30 g, 2.67 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液にシアン化カリウム (174 mg, 2.67 mmol) の水 (2.5 mL) 溶液を加え、
- 20 室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (926 mg、収率 74%) を得た。
- 25

融点 186-188 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.15 (2H, s), 3.19 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.07 (3H, s), 7.78 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

実施例 5 5 2

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩

実施例 80 と同様の方法により 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸メチルエステル塩酸塩から表題化合物を得た。定量的。

融点 182-184 °C (アセトン-酢酸エチル)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.16 (2H, s), 3.19 (2H, s), 4.02 (2H, s), 4.07 (3H, s), 7.75 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

実施例 5 5 3

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-メチルベンズアミド塩酸塩

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩 (331 mg, 0.728 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に N,N'-カルボニルジイミダゾール (118 mg, 0.728 mmol) を加え、室温で 40 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.11 mL, 0.801 mmol) および塩酸メチルアミン (54 mg, 0.801 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (139 mg、収率 41%) を得た。

融点 160-162 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.26 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.81 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.18 (2H, s), 4.02 (2H, s), 4.07 (3H, s), 7.67-7.74 (2H, m), 8.12-8.19 (2H, m), 8.77 (1H, br s)。

実施例 5 5 4

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-(ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン-3-
イル)ベンズアミド

- 5 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩 (338 mg, 0.743 mmol) の
N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.10 mL, 0.743
mmol) および N,N'-カルボニルジイミダゾール (120 mg, 0.743 mmol) を加え、
室温で 40 分間攪拌した。3-アミノヘキサヒドロ-2H-アゼピン-2-オン (101 mg,
10 0.784 mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸
エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液、水およ
び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮
した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
1:2) に供し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (206 mg、収率 52%) を得
15 た。

融点 130-132 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (12H, s), 1.48-1.70 (2H, m), 1.80-2.30 (4H, m), 2.13
(2H, s), 2.69 (2H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.69-4.77
(1H, m), 6.15 (1H, br s), 7.47-7.49 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.88-7.95
20 (2H, m)。

実施例 5 5 5

N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエ
ステル

- 25 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩 (2.24 g, 4.92 mmol) および
2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩 (907 mg, 5.41 mmol) の N,N-ジメチルホルムア
ミド (10 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (829 mg,
5.41 mmol)、トリエチルアミン (2.40 mL, 17.2 mmol) および 1-エチル-3-(3-

ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.23 g, 6.40 mmol) を加え、
室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。
合わせた有機層を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水
溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリ
5 カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 2:1) に供し、
酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (1.50 g、収率 57%)
を得た。

融点 126-128 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (12H, s), 1.68 (6H, s), 2.13
10 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz),
6.89 (1H, s), 7.46-7.48 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m)。

実施例 5 5 6

N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ
チルフロ[2,3-b]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン塩酸塩
15 N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ
チルフロ[2,3-b]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエ
ステル (1.05 g, 1.98 mmol) のエタノール (8 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウ
ム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 5 M 塩酸を加
えて酸性にし、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノールに溶解し、不溶物をろ取
20 した。ろ液を減圧濃縮し、同様の操作を 3 回繰り返した。残渣をアセトン-酢酸
エチルから結晶化させて表題化合物 (1.04 g、収率 97%) を得た。

融点 191-194 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.27 (6H, br s), 1.42 (6H, br s), 1.48 (6H, s), 2.24 (2H,
s), 3.05-3.30 (2H, m), 3.95-4.13 (5H, m), 7.65-7.80 (2H, m), 8.18-8.30 (2H,
25 m), 8.80 (1H, s)。

実施例 5 5 7

N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-
メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-b]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド
塩酸塩

- 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩 (1.02 g, 2.24 mmol) および
グリシンアミド塩酸塩 (248 mg, 2.24 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6
mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (377 mg, 2.46 mmol)、
5 トリエチルアミン (1.09 mL, 7.84 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ
プロピル)カルボジイミド塩酸塩 (559 mg, 2.91 mmol) を加え、室温で 6 時間攪
拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を
飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し
た。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール
10 100:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩
化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて
表題化合物 (425 mg、収率 37%) を得た。

非晶質。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.27 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.20 (2H, s),
15 3.85 (2H, d, J = 3.8 Hz), 4.03 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.47 (1H,
s), 7.74-7.80 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m), 8.99 (1H, s)。

実施例 558

- N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テ
トラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イ
20 ル]ベンズアミド

- N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン塩酸塩
(521 mg, 0.965 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に 1-ヒドロキ
シ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (176 mg, 1.16 mmol) および 1-エ
25 チル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (240 mg, 1.25 mmol)
を加え、室温で 10 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.40 mL, 2.90 mmol) を
加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出
した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリ
ウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-ジ
イソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (323 mg、収率 67%) を得た。

融点 217-219 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (12H, s), 1.71 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.69 (2H, s),
5 3.74 (2H, s), 4.04 (3H, s), 5.44 (1H, br s), 6.42 (1H, br s), 7.26-7.27 (1H,
m), 7.47-7.48 (2H, m), 7.84-7.89 (2H, m)。

実施例 559

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(2-オキソ-3-
10 ピロリジニル)アミノ]エチル]ベンズアミド

N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン塩酸塩
(444 mg, 0.822 mmol) および D,L-3-アミノ-2-ピロリジノン (82 mg, 0.822 mmol)
の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾ
15 ル-水和物 (138 mg, 0.904 mmol)、トリエチルアミン (0.29 mL, 2.06 mmol) お
よび 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (205 mg,
1.07 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エ
チルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸
ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロ
20 マトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 100:1 の後 10:1) に供し、得られた結
晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (157 mg、収率 33%) を得た。
融点 137-139 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (12H, s), 1.70 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.94-2.08 (1H,
m), 2.14 (2H, s), 2.69 (2H, s), 2.70-2.85 (1H, m), 3.16-3.45 (2H, m), 3.75
25 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.26-4.34 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 3.6
Hz), 7.13 (1H, s), 7.44-7.49 (2H, m), 7.87 (2H, s)。

実施例 560

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ
[2,3-h]イソキノリンカルボキサリデヒド塩酸塩

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-5-フロ[2, 3-h]イソキノリンメタノール (1.03 g, 2.82 mmol) のクロロホルム (15 mL) 溶液に二酸化マンガン (4.90 g, 56.4 mmol) を加え、室温で 2 時間、50 °C で 15 時間攪拌した。無機塩をろ取し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (344 mg、収率 31%) を得た。融点 136-139 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.29 (6H, s), 1.43 (6H, s), 2.24 (2H, s), 3.40 (2H, s), 4.14 (3H, s), 7.60-7.82 (5H, m), 10.42 (1H, s)。

実施例 561

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ[2, 3-h]イソキノリンカルボニトリル
3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ[2, 3-h]イソキノリンカルボキサルデヒド塩酸塩 (116 mg, 0.290 mmol) のギ酸 (1 mL) 溶液に塩酸ヒドロキシルアミン (30 mg, 0.435 mmol) を加え、100 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄し、表題化合物 (55 mg、収率 53%) を得た。

融点 166-168 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.87 (2H, s), 4.13 (3H, s), 7.35-7.43 (5H, m)。

実施例 562

3-[5-(シアノメチル)-6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 エチルエステル塩酸塩

3-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 (5.03 g, 12.8 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液にパラホル

ムアルデヒド (94%) (613 mg, 19.2 mmol)、臭化ナトリウム (2.17 g, 21.1 mmol) および濃硫酸 (1.71 mL, 32.0 mmol) を加え、105 °C で 14 時間攪拌した。さらに、パラホルムアルデヒド (94%) (409 mg, 12.8 mmol)、臭化ナトリウム (1.45 g, 14.1 mmol) および濃硫酸 (0.68 mL, 12.8 mmol) を加え、115 °C で 10 時間攪拌した。反応混合物を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で pH 8 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール (12 mL) に溶解し、氷冷下、塩化チオニル (0.65 mL, 8.94 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、3-[5-(プロモメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 エチルエステル (170 mg、収率 3%) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.37-1.42 (6H, m), 2.12 (2H, s), 2.77 (2H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.76 (2H, s), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.05-8.07 (1H, m), 8.09 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz)。

得られたプロモ誘導体 (170 mg, 0.330 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.7 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (18 mg, 0.362 mmol) の水 (0.5 mL) 溶液を加え、室温で 1 時間、60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (111 mg、収率 68%) を得た。融点 126-128 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (6H, s), 1.30-1.37 (6H, m), 1.44 (6H, s), 2.16 (2H, s), 3.16 (2H, s), 4.01 (2H, s), 4.33-4.47 (4H, m), 7.73-7.90 (2H, m),

8.18-8.29 (2H, m)。

実施例 5 6 3

- (S)-N-(2-オキソ-3-アゼチジニル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
- 5 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (0.25 g, 0.6 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かし、N-エチルジイソプロピルアミン (0.104 mL, 0.6 mmol) を加えて 5 分間かき混ぜ、さらに N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.107 g, 0.66 mmol) を加えて室温で 30 分間かき混ぜた。反応液に (S)-3-アミノ-2-アゼチジ
- 10 ノン (0.057 g, 0.66 mmol) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液に氷水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン (95:5:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (0.171 g, 収率 63%) を得た。ジエチル
- 15 ルエーテルから再結晶した。

融点 154-157 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.61 (2H, s), 3.22 (1H, br), 3.60 (1H, t, J=5 Hz), 3.93 (3H, s), 5.10 (1H, br), 6.32 (1H, br), 6.61 (1H, s), 7.4-8.0 (4H, m), 8.03 (1H, br)。

20 実施例 5 6 4

- N-(2-オキソ-3-ピロリジニル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (0.25 g, 0.6 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かし、N-エチルジイソプロピルアミン (0.104 mL, 0.6 mmol) を加えて、続いて N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.107 g, 0.66 mmol) を加えて室温で 1 時間かき混ぜた。反応液に 3-アミノ-2-ピロリジノン (0.067 g, 0.66 mmol) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液に氷水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、

ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノール (10:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (0.184 g、収率 66%) を得た。ジエチルエーテルから再結晶した。

融点 191-193 °C。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.7-2.3 (2H, m), 2.15 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.2-3.5 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.62 (1H, br), 6.62 (1H, s), 7.00 (1H, br), 7.4-8.0 (4H, m), 7.70 (1H, br)。

実施例 5 6 5

- 3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4, 4, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-
10 h]イソキノリン
N-[2-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド (0.269 g, 0.76 mmol) をオキシ塩化リン (3.5 g, 22.8 mmol) に懸濁して、100-105 °C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を氷冷、攪拌下の炭酸ナトリウム水溶液中に注ぎ、pH 7 として酢酸エチルで
15 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン (67:33:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (0.175 g、収率 68%) を得た。ジエチルエーテル/ヘキサン (1:2) から再結晶した。

- 20 融点 137-139 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.26 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.42 (5H, s)。

実施例 5 6 6

- 3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4, 4, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル) ベンゾニトリル
25 3-シアノ-N-[2-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド (0.955 g, 2.52 mmol) をオキシ塩化リン (11.6 g, 75.6 mmol) に懸濁して、100-105 °C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を氷冷、攪拌下の炭酸カリウム水溶液中に注ぎ、pH 7 として酢酸エチルで

2回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (3:2) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (0.65 g、収率 71%) を得た。ジエチルエーテルから再結晶した。

5 融点 178-180 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.23 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.4-7.9 (4H, m)。

実施例 5 6 7

10 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾニトリル (0.446 g, 1.23 mmol) をメタノール (7 mL) に溶かし、氷冷下で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.97 mL) と 30% 過酸化水素水溶液 (0.28 mL) を加えて室温で 20 時間攪拌した。減圧下メタノールを留去して、
15 残留物を水で薄めて酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルを加えて結晶化させて表記化合物 (0.275 g、収率 59%) を得た。

融点 191-193 °C。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.24 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.85 (1H, br), 6.35 (1H, br), 6.81 (1H, s), 7.4-7.9 (4H, m)。

実施例 5 6 8

3,4,8,9-テトラヒドロ 6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチル-1-フロ[2,3-h]イソキノリンカルボン酸 エチルエステル

[[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]アミノ]オキシ酢酸エチル (0.510 g, 0.76 mmol) をオキシ塩化リン (6.72 g, 43.8 mmol) に溶かし、100-105 °C で 3 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を氷冷、攪拌下の 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) 中に注ぎ、さらに炭酸水素ナトリウムを加えて pH 5 として酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (0.286 g、収率 68%) を得た。ジエチルエーテル/ヘキサン (1:1) から再結晶した。

融点 117-121 °C。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.26 (3H, t, J=7 Hz), 1.49 (6H, s), 2.99 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7 Hz), 6.75 (1H, s)。

実施例 569

1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 10 3-プロモ-N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド (1.28 g、2.96 mmol) のトルエン (25 mL) 懸濁液にオキシ塩化リン (3.3 mL、35 mmol) を加え、3.5 時間加熱還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、氷冷下 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分離し、水層をトルエンで抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。
- 15 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1 の後 2:1) に供し、ヘキサンから再結晶して表記化合物 (741 mg、収率 60%) を得た。

融点 127-129 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.31 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.28 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.55 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.61 (1H, t, H = 1.6 Hz)。
- 20

実施例 570

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン

- 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (607 mg、1.46 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (353 mg、1.61 mmol)、炭酸ナトリウム (388 mg、3.66 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (34 mg、0.029 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (4.5 mL)、エタノール (2 mL) および水 (1.5 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 14 時間攪拌した。反応混合
- 25

- 物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥（酢酸エチルで溶出）、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 1:1）に供し、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物（400 mg、収率 64%）を得た。

融点 232-234 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.34 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.73 (2H, br s), 3.96 (3H, s), 6.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.81 (1H, s), 7.32 (1H, dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.37-7.49 (3H, m), 7.56-7.63 (2H, m)。

10 実施例 571

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

実施例 30 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-

- 15 アミンから表題化合物を得た。収率 57%。

融点 223-227 °C（酢酸エチル-ジエチルエーテル）。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.15-2.21 (3H, m), 2.33 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.26-7.65 (9H, m)。

実施例 572

- 20 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール

- 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン（4.73 g, 11.4 mmol）に 48% 臭化水素酸（50 mL）を加え、22 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物（3.96 g、収率 87%）を得た。

融点 230-235 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.29 (2H, s); 3.59 (2H, s), 6.74

(1H, s), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, dt, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.55 (1H, dt, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.60 (1H, t, J = 1.6 Hz)。

実施例 573

5 [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル

1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-フロ
[2,3-h]イソキノリノール (2.40 g, 6.00 mmol)、[4-(4,4,5,5-テトラメチル-
1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルメチルエステ
10 ル (2.54 g, 7.19 mmol)、炭酸ナトリウム (1.59 g, 15.0 mmol) およびテトラキ
ス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (139 mg, 0.120 mmol) の 1,2-ジメ
トキシエタン (20 mL)、エタノール (10 mL) および水 (10 mL) 懸濁液を窒素雰
囲気下 85 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層
を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水
15 溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減
圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸
エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-クロロホルムから結晶化させ
て表題化合物 (2.63 g, 収率 80%) を得た。

融点 161-165 °C。

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (6H, s), 1.19 (6H, s), 2.25 (2H, s), 3.48 (2H, s),
5.17 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.31-7.75 (13H, m), 9.74 (1H, s), 9.91 (1H, s)。

実施例 574

[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-[[(トリフルオロメチル)
スルホニル]オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イ
25 ル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル

実施例 95 と同様の方法により [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-
4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-
イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステルから表題化合物を得た。収率 92%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.37 (2H, s), 3.70 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.80 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 7.31-7.51 (9H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62-7.68 (2H, m)。

実施例 5 7 5

- 5 [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル
- 10 [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル (2.74 g, 4.04 mmol)、トリエチルアミン (1.7 mL、12 mmol)、酢酸パラジウム(II) (23 mg、0.10 mmol) およびトリフェニルホスフィン (53 mg、0.20 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液にギ酸 (0.30 mL、8.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下 70 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (1.72 g、収率 80%) を得た。
- 15

融点 126-129 °C。

- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.32 (2H, s), 3.68 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.77 (1H, br s), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31-7.50 (9H, m), 7.55-7.68 (4H, m)。

実施例 5 7 6

- 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン二臭化水素塩
- 25 [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル (1.90 g、3.58 mmol) のクロロホルム (20 mL) 溶液に 25% 臭化水素酸/酢酸溶液 (7 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え固体をろ取して表題化合物 (1.97 g、99%) を得た。

融点 206-210 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.37 (6H, s), 2.25-2.50 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 7.15-7.32 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 7.72-7.85 (3H, m), 8.05-8.07 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

実施例 5.7.7.

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン二臭化水素塩 (279 mg、0.500 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 懸濁液に炭酸ナトリウム (185 mg、1.75 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を氷冷し、アセチルクロリド (46 μL、0.65 mmol) を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (149 mg、68%) を得た。

融点 246-249 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.32 (2H, s), 3.68 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57 (4H, s), 7.61-7.68 (2H, m)。

実施例 5.7.8

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロパンアミド

実施例 5.7.7 と同様の方法によりプロピオニルクロリドを用いて表題化合物を得た。収率 56%。

融点 215-218 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23-1.31 (3H, m), 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.32 (2H, s), 2.41 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.68 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.5

Hz), 7.59 (4H, s), 7.62-7.68 (2H, m)。

実施例 579

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]ホルムアミド

- 5 ギ酸 (0.5 mL) に氷冷下無水酢酸 (0.14 mL、1.5 mmol) を滴下し、同温で 1.5 時間攪拌した。得られた溶液を、3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン二臭化水素塩 (279 mg、0.500 mmol) およびギ酸ナトリウム (75 mg、1.1 mmol) のギ酸 (0.5 mL) 溶液に滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム (3.1 g、37 mmol)
- 10 の水-酢酸エチル懸濁液に反応混合物を滴下し有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (147 mg、収率 69%) を得た。

融点 197-199 °C。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.32 (2H, s), 3.69 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38-7.69 (8H, m), 8.38 (0.55H, d, J = 1.8 Hz), 8.73 (0.45H, d, J = 11.1 Hz)。

実施例 580

- 3'-(6-ヒドロキシ-4,4,8,8-テトラメチル-3,4,8,9-テトラヒドロフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル
- 20

実施例 461 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールおよび 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 エチルエステルから表題化合物を得た。収率 52%。

- 25 融点 214-217 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.32 (2H, s), 3.60 (2H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.73 (1H, s), 7.38-7.54 (2H, m), 7.63-7.77 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

実施例 581

[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-[[トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル

実施例 9 5 と同様の方法により 3'-(6-ヒドロキシ-4,4,8,8-テトラメチル-3,4,8,9-テトラヒドロフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステルから表題化合物を得た。収率 97%。

融点 147-149 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (2H, s), 3.72 (2H, br s), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.10 (1H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.67-7.76 (4H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例 5 8 2

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル

実施例 5 7 5 と同様の方法により [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-[[トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステルから表題化合物を得た。収率 75%。

融点 144-149 °C (ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.32 (2H, s), 3.69 (2H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, dt, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.52 (1H, td, J = 7.6, 0.6 Hz), 7.67-7.76 (4H, m), 8.08-8.13 (2H, m)。

実施例 5 8 3

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル (1.30 g, 2.87 mmol) のエタノール (15 mL) 懸濁液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、70 °C で 45 分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1 M 塩酸 (10 mL) を滴下し、

クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、少量のメタノールを加えた後硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (1.19 g、収率 97%) を得た。

5 融点 286-291 °C。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.19 (6H, s), 1.21 (6H, s), 2.28 (2H, s), 3.58 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, dt, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, t, J = 1.4 Hz), 7.87-7.88 (3H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.80-13.05 (1H, br)。

10 実施例 584

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (213 mg、0.501 mmol) および 1-ヒドロ

15 キシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (92 mg、0.60 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (125 mg、0.652 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。得られた混合物にトリエチルアミン (0.16 mL、1.1 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液で
20 2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄して表題化合物 (89.5 mg、収率 42%) を得た。

融点 284-296 °C。

25 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.19 (6H, s), 1.21 (6H, s), 2.29 (2H, s), 3.58 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.73 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.81-7.87 (1H, m), 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, br s)。

実施例 585

N-メチル-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

実施例 459 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸から表
5 題化合物を得た。収率 70%。

融点 242-244 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.32 (2H, s), 3.05 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.69 (2H, s), 6.15-6.25 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.66-
10 7.74 (4H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

実施例 586

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

実施例 549 において得られた 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)-7-(プロピルチオ)ベンゾフランおよび 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランの約 15:2 混合物 (3.10 g) および 3-シアノ安息香酸イソプロピル (1.83 g; 9.65 mmol) の酢酸 (6mL)-トルエン (13 mL) 溶液に氷冷下、濃硫酸 (1.80 mL, 33.7 mmol) を滴下し、60 °C で 1.5 時間攪拌した。イソプロピルアルコール (11.7 mL) を滴下し、5 時間加熱還流した。
15 反応混合物に氷水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (668 mg, 4.83 mmol) および 2-ヨードプロパン (0.48 mL, 4.83 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-プロピルチオフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 1-メチルエチルエステル (1.00 g、収率 22%) を油状物として得た。
25

得られたエステル誘導体 (1.00 g, 2.15 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を 5 M 塩酸を用いて pH 4.5 とし、塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (153 mg、収率 17%) を得た。

融点 206-208 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.11 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (6H, s), 1.51 (3H, s), 1.74-1.86 (2H, m), 1.91 (3H, s), 2.05-2.17 (2H, m), 2.83-3.04 (1H, m), 3.04 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.30-3.50 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.60-7.72 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

実施例 587

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-プロピルチオフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 (703 mg, 1.66 mmol) および 2-アミノ-2-メチルプロパンアミド塩酸塩 (254 mg, 1.83 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (280 mg, 1.83 mmol)、トリエチルアミン (0.58 mL, 4.15 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (414 mg, 2.16 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (478 mg、収率 57%) を得た。

融点 195-197 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.62-1.78 (2H, m), 1.71 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.95 (2H, t, J = 7.3 Hz),

5.49 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 6.92 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.43-7.52 (2H, m), 7.85-7.89 (2H, m)。

実施例 588

3,4,8,9-テトラヒドロ-5,6-ジメトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルプロ
5 [2,3-h]イソキノリン塩酸塩

2,3-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾ
フラン (220 mg, 0.839 mmol) および ベンゾニトリル (0.086 mL, 0.839 mmol) の
酢酸 (0.4 mL) - トルエン (1 mL) 溶液に氷冷下、濃硫酸 (0.11 mL, 2.10 mmol) を
滴下し、80 °C で 40 分間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、ジイソプロピルエ
10 ーテルで洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで2回抽出した。
合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、
ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ
サン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。

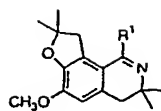
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.13 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.83
15 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.38 (5H, s)。

これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、
酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (6 mg、収率
2%) を得た。

融点 155-157 °C。

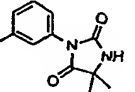
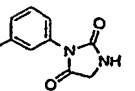
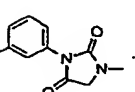
20 上記の実施例で製造された化合物を以下の表1～表22に示す。

〔表1〕

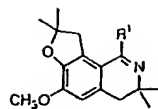


実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物
1		—	16		HCl	34		—
2		—	17		—	35		—
3		—	18		—	36		—
4		—	19		—	37		—
5		—	20		—	38		—
6		—	21		—	39		—
7		—	24		—	40		—
8		—	25		—	41		—
9		—	27		—	42		—
10		—	28		—	43		—
11		HCl	29		2HCl	44		—
12		HCl	30		—	45		—
13		HCl	31		—	46		—
14	CH ₃	—	32		—	47		—
15		—	33		—	48		—

〔表 2〕

実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物
49		—	60		—	71		—
50		—	61		—	72		—
51		—	62		—	73		—
52		—	63		—	74		—
53		—	64		2HCl	75		—
54		3HCl	65		—	76		—
55		—	66		—	77		—
56		—	67		—	78		—
57		HCl	68		HCl	79		—
58		—	69		—	80		HCl
59		—	70		HCl	81		HCl

〔表 3〕

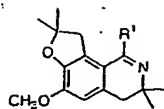


実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物
83		—	144		2HCl
84		—	145		2HCl
85		—	146		2HCl
86		—	147		2HCl
88		HCl	148		—
89		HCl	149		—
90		—	150		2HCl
123		—	151		2HCl
139		HCl	152		—
140		HCl	153		—
141		2HCl	154		—
142		2HCl	155		HCl
143		2HCl	156		HCl

〔表4〕

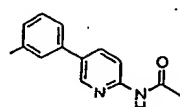
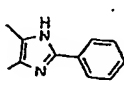
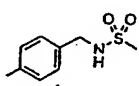
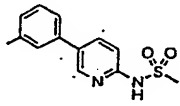

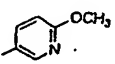
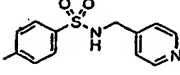

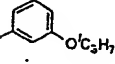
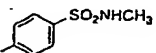
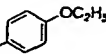

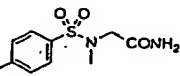
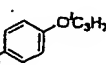
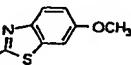

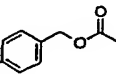


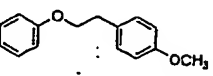

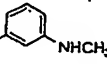

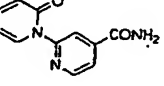
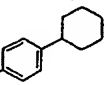


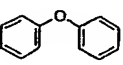

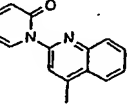


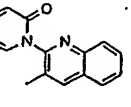


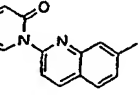
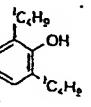

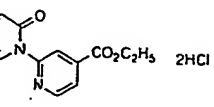
実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物
157		—	169		—	181		—
158		—	170		—	182		—
159		—	171		—	183		HCl
160		—	172		2HCl	247		HCl
161		—	173		2HCl	248		—
162		—	174		2HCl	249		—
163		—	175		—	250		—
164		—	176		—	251		—
165		—	177		HCl	252		—
166		—	178		—	253		—
167		—	179		—	254		—
168		—	180		—	255		2HCl

〔表5〕


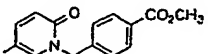
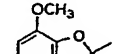

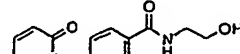
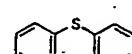
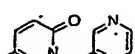
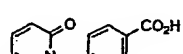

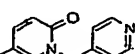
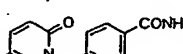

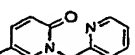
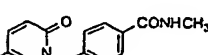

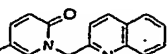
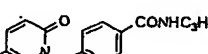

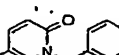
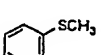

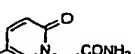


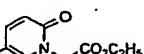


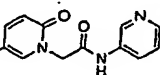
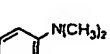

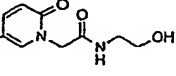
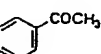

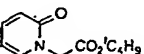


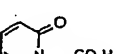




実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物
256		—	268		HCl	280		—
257		2HCl	269		—	281		HCl
258		—	270		—	282		—
259		—	271		—	283		—
260		—	272		—	284		—
261		—	273		—	285		—
262		2HCl	274		HCl	286		3HCl
263		—	275		—	287		2HCl
264		HCl	276		—	288		—
265		HCl	277		HCl	289		—
266		—	278		2HCl	290		HCl
267		—	279		—	295		—


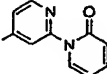
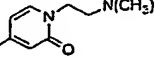


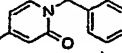
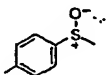
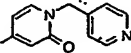
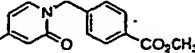
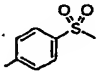
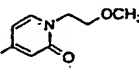
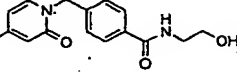

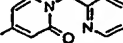
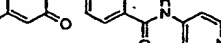
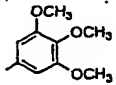
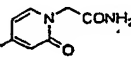
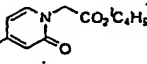
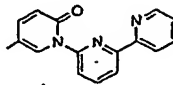
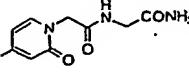
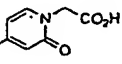
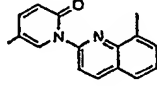
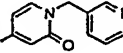
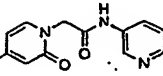
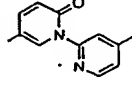

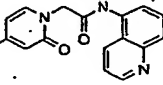

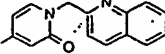
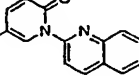
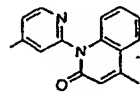
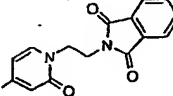
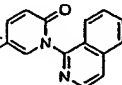
〔表 6〕

実施例			実施例			実施例		
R ¹			R ¹			R ¹		
296		—	311		HCl	324		HCl
297		HCl	312		HCl	325		HCl
299		2HCl	313		HCl	326		HCl
300		—	314		HCl	327		—
301		—	315		HCl	328		—
302		2HCl	316		HCl	329		—
303		—	317		HCl	330		—
304		—	318		HCl	331		—
306		HCl	319		—	332		—
307		HCl	320		HCl	333		—
308		HCl	321		—	334		—
309		HCl	322		HCl	335		—
310		HCl	323		—	336		2HCl

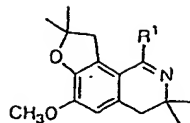
〔表 7〕

実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物
337		—	350		—	363		HCl
338		—	351		—	364		1.5HCl
339		—	352		HCl	365		HCl
340		—	353		—	366		HCl
341		—	354		—	367		HCl
342		—	355		—	368		—
343		—	356		HCl	369		—
344		HCl	357		HCl	370		—
345		—	358		HCl	371		—
346		—	359		HCl	372		—
347		—	360		HCl	373		—
348		—	361		HCl	374		—
349		HCl	362		HCl	375		—

〔表 8〕

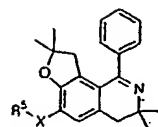
実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物
376		—	387		—	398		—
377		—	388		—	399		—
378		—	389		—	400		—
379		—	390		—	401		—
380		—	391		—	402		—
381		—	392		—	403		—
382		—	393		—	404		HCl
383		—	394		—	405		—
384		—	395		—	406		—
385		—	396		—	407		—
386		—	397		—	408		—

〔表 9〕



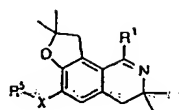
実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物
409		—	420	-CO ₂ H	HCl
410		—	421		—
411		—	422		—
412		—	423		—
413		—	431		—
414		—	432		—
415		—	433		—
419	-CO ₂ CH ₃	—	434		—

〔表 10〕



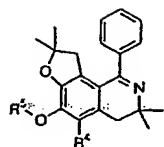
実施例	R ⁵	X	付加物	実施例	R ⁵	X	付加物	実施例	R ⁵	X	付加物
22	-C ₂ H ₅	O	—	195		O	—	213		S	HCl
91	-H	O	HBr	196		O	—	214	-CH ₃	S	HCl
92	-H	O	—	197		O	HCl	215	-Cl	結合手	HCl
95	-SO ₂ CF ₃	O	—	198		O	—	217	-CH ₃	NH	HCl
96	-SO ₂ CF ₃	O	HCl	199	-CO ₂ C ₂ H ₅	O	HCl	218	-CH ₃	NCH ₃	2HCl
97	-H	結合手	HCl	200		O	—	219	-C ₂ H ₅	NH	HCl
107	-C ₂ H ₅	O	HCl	201	-CH ₂ F	O	—	220	-H	NH	—
136		O	HCl	202		O	—	221	-CHO	NH	—
138		O	HCl	203	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	O	—	222	-COCH ₃	NH	—
186	-C ₃ H ₇	O	HCl	204	-CH ₂ CONH ₂	O	—	223	-SO ₂ CH ₃	NH	—
187		O	—	205	-CH ₂ CO ₂ H	O	HCl	224	-COC ₂ H ₅	NH	—
188	-COCH ₃	O	HCl	206	-CH ₂ CONHCH ₃	O	HCl	225	-CO ₂ C ₂ H ₅	NH	—
189		O	HCl	207	-CH ₂ CON(CH ₃) ₂	O	—	226	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	NH	—
190	-C ₄ H ₉	O	—	208	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	O	—	227	-CONH ₂	NH	—
191	-C ₃ H ₇	O	HCl	209	-CH ₂ CH ₂ OH	O	—	228	-CONHCH ₃	NH	—
192		O	—	210	-CH ₂ CH ₂ F	O	—	298	-C ₂ H ₅	S	HCl
193		O	2HCl	211		O	—	305	-CH ₃	結合手	HCl
194		O	—	212		O	HCl				

〔表 1 1〕



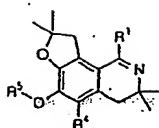
実施例	R ¹	R ²	X	付加物	実施例	R ¹	R ²	X	付加物
23		-C ₂ H ₅	O	—	101		-C ₂ H ₅	O	—
26		-C ₂ H ₅	O	—	102		-C ₂ H ₅	O	HCl
82		-C ₂ H ₅	O	HCl	103		-C ₄ H ₉	O	—
87		-C ₂ H ₅	O	—	104		-C ₄ H ₉	O	HCl
93		-H	O	HBr	105		-C ₄ H ₉	O	—
94		-H	O	—	106		-C ₂ H ₅	O	—
98		-H	O	—	124		-H	O	—
99		-C ₃ H ₇	O	—	216		-Cl	絡合手	2HCl
100		-CH ₂ CONH ₂	O	—					

〔表 1 2〕



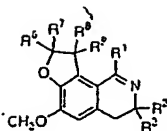
実施例	R ⁴	R ⁵	付加物	実施例	R ⁴	R ⁵	付加物	実施例	R ⁴	R ⁵	付加物
113	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-H	—	133	-C ₃ H ₇	-CH ₃	HCl	236	-CH ₂ OC ₂ H ₅	-CH ₃	HCl
114	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₃	—	134	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	HCl	237	-CH ₂ OH	-CH ₃	—
115	-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ F ⁻	-CH ₃	—	135	-C ₃ H ₇	-COCH ₃	HCl	238	-CH ₂ F	-CH ₃	HCl
116		-CH ₃	HCl	137		-H	—	239	-CH ₃	-CH ₃	HCl
117	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	—	229		-CH ₃	—	240	-CH ₂ CN	-CH ₃	—
118	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-COCH ₃	—	230	-CH ₂ NH ₂	-CH ₃	—	241	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	-CH ₃	HCl
119		-H	—	231		-CH ₃	—	242	-CH ₂ CO ₂ H	-CH ₃	—
120		-CH ₃	2HCl	232		-CH ₃	—	243	-CH ₂ CONH ₂	-CH ₃	—
121		-C ₂ H ₅	—	233		-CH ₃	—	244	-CH ₂ CONHCH ₃	-CH ₃	—
122		-COCH ₃	2HCl	234	-CH ₂ Br	-CH ₃	—	245		-H	—
132	-C ₃ H ₇	-H	—	235	-CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	HCl	246	-CH ₂ OH	-H	—

〔表 13〕



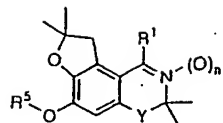
実施例	R ¹	R ⁴	R ⁵	付加物	実施例	R ¹	R ⁴	R ⁵	付加物
125			-H	—	129			-C ₂ H ₅	—
126			-C ₂ H ₅	—	130			-C ₂ H ₅	—
127			-C ₂ H ₅	—	131			-C ₂ H ₅	—
128			-C ₂ H ₅	—					

〔表 1 4〕



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	付加物
109		-CH ₂ Br	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	—
184		-(CH ₂) ₅ -		-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	HCl
185		-(CH ₂) ₅ -		-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	HCl
416		-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	—
417		-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	—
418		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	HCl
424		-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	—
425		-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	—
426		-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	—
427		-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	—
428		-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-H	HCl
429		-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-H	HCl
430		-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-H	HCl
435		-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	HCl
436		-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	—
437		-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	—
438		-CO ₂ CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	—

〔表 15〕

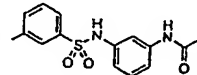
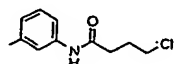
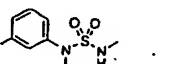
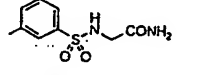
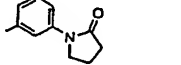
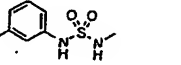
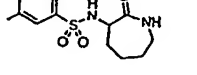
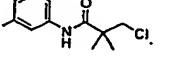
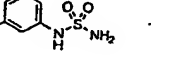
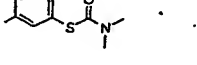
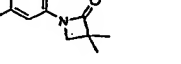
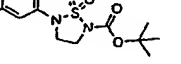
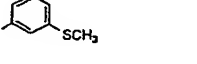
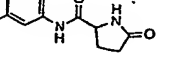
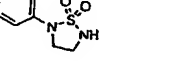
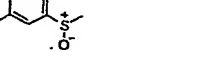
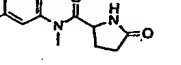
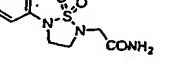
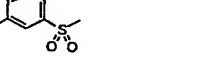
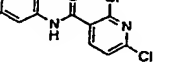
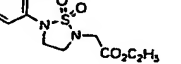
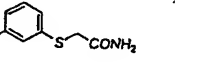
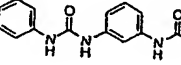
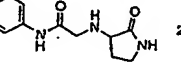
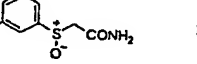
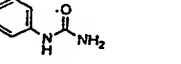
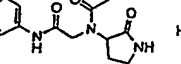
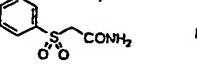
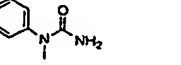
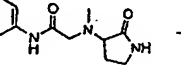
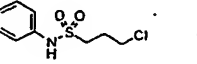
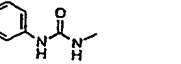
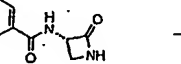
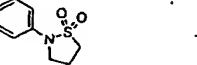
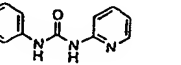
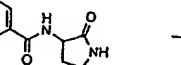
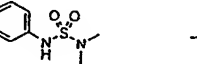
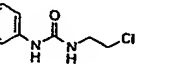
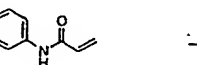
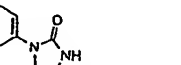


実施例	R ¹	R ⁵	Y	n	付加物
108		-CH ₃	-CH(OH)-	0	—
110		-C ₂ H ₅	-CH ₂ -	1	—
111		-CH ₃	-CH ₂ -	1	—
112		-C ₂ H ₅	-CH ₂ -	1	—
291		-CH ₃	-CH(OH)-	0	HCl
292		-CH ₃	-CH(OH)-	0	—
293		-CH ₃	-CH(OH)-	0	HCl
294		-CH ₃	-C(=O)-	0	—

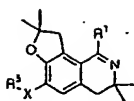
〔表 16〕

実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物	実施例	R ¹	付加物
439		—	452		—	469		—
440		—	453		—	477		—
441		—	454		—	478		—
442		—	455		—	479		—
443		—	456		—	480		—
444		—	457		—	493		—
445		—	458		—	501		HCl
446		—	459		—	502		—
447		—	460		—	503		HCl
448		—	467		—	504		HCl
451		—	468		HCl	505		—

〔表 17〕

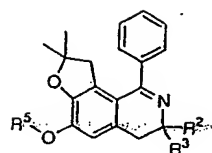
例 506			例 520			例 534		
実証例	R ¹	付加物	実証例	R ¹	付加物	実証例	R ¹	付加物
506		HCl	520		—	534		HCl
507		HCl	521		HCl	535		—
508		HCl	522		—	536		HCl
509		HCl	523		HCl	537		—
510		HCl	524		—	538		—
511		HCl	525		HCl	539		—
512		HCl	526		—	540		—
513		—	527		HCl	541		2HCl
514		HCl	528		—	542		HCl
515		HCl	529		—	543		—
516		—	530		—	544		—
517		—	531		—	545		—
518		—	532		—			
519		—	533		—			

〔表 18〕



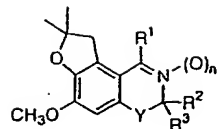
実施例	R ¹	R ²	X	付加物	実施例	R ¹	R ²	X	付加物
449		-C ₂ H ₅	O	—	488		-C ₂ H ₅	O	—
450		-C ₂ H ₅	O	—	489		-C ₂ H ₅	O	—
461		-H	O	—	490		-C ₂ H ₅	O	—
462		-SO ₂ CF ₃	O	—	491		-C ₂ H ₅	O	—
463		-H	結合基	—	492		-C ₂ H ₅	O	—
464		-SO ₂ CF ₃	O	—	544		-C ₂ H ₅	O	—
465		-H	結合基	—	545		-C ₂ H ₅	O	—
466		-H	結合基	—	546		-C ₂ H ₅	O	2HCl
481		-C ₂ H ₅	O	—	547		-C ₂ H ₅	O	HCl
482		-C ₂ H ₅	O	HCl	548		-C ₂ H ₅	S ⁺ (-O ⁻)	—
483		-C ₂ H ₅	O	—	549		-C ₂ H ₅	S	—
484		-C ₂ H ₅	O	—	550		-C ₂ H ₅	S	—
485		-C ₂ H ₅	O	—	586		-C ₂ H ₅	S	—
486		-C ₂ H ₅	O	HCl	587		-C ₂ H ₅	S	—
487		-C ₂ H ₅	O	—					

〔表 19〕



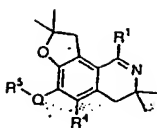
実施例	R ²	R ³	R ⁵	付加物
470		-CH ₃	-CH ₃	—
471		-CH ₃	-CH ₃	—
472		-H	-CH ₃	—
473		-H	-CH ₃	—
474		-H	-CH ₃	—
475		-H	-CH ₃	2HCl
498		-CH ₃	-C ₂ H ₅	HCl
499		-CH ₃	-C ₂ H ₅	2HCl
500		-CH ₃	-C ₂ H ₅	2HCl

〔表 20〕



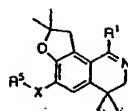
実施例	R ¹	R ²	R ³	Y	n	付加物
476		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	1	—
494		-CH ₃	-CH ₃	-CH(OH)-	0	—
495		-CH ₃	-CH ₃	-C(=O)-	0	—
496		-CH ₃	-CH ₃	-CH(OH)-	0	—
497		-CH ₃	-CH ₃	-C(=O)-	0	—
565		-H	-H	-C(CH ₃) ₂ -	0	—
566		-H	-H	-C(CH ₃) ₂ -	0	—
567		-H	-H	-C(CH ₃) ₂ -	0	—
568	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-H	-C(CH ₃) ₂ -	0	—
569		-H	-H	-C(CH ₃) ₂ -	0	—
570		-H	-H	-C(CH ₃) ₂ -	0	—
571		-H	-H	-C(CH ₃) ₂ -	0	—

〔表 2.1〕



実施例	R ¹	R ²	R ³	付加物	実施例	R ¹	R ²	R ³	付加物
551		-CH ₂ CN	-CH ₃	HCl	558		-CH ₂ CN	-CH ₃	—
552		-CH ₂ CN	-CH ₃	HCl	559		-CH ₂ CN	-CH ₃	—
553		-CH ₂ CN	-CH ₃	HCl	560		-CHO	-CH ₃	HCl
554		-CH ₂ CN	-CH ₃	—	561		-CN	-CH ₃	—
555		-CH ₂ CN	-CH ₃	—	562		-CH ₂ CN	-C ₂ H ₅	HCl
556		-CH ₂ CN	-CH ₃	HCl	568		-OCH ₃	-CH ₃	HCl
557		-CH ₂ CN	-CH ₃	HCl					

〔表 2 2〕



実施例	R ¹	R ²	X	付加物	実施例	R ¹	R ²	X	付加物
572		-H	O	—	579		-H	結合手	—
573		-H	O	—	580		-H	O	—
574		-SO ₂ CF ₃	O	—	581		-SO ₂ CF ₃	O	—
575		-H	結合手	—	582		-H	結合手	—
576		-H	結合手	2HBr	583		-H	結合手	—
577		-H	結合手	—	584		-H	結合手	—
578		-H	結合手	—	585		-H	結合手	—

製剤例 1

(1) 実施例 1 の化合物	10.0 mg
(2) 乳糖	60.0 mg
(3) コーンスターチ	35.0 mg
5 (4) ゼラチン	3.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

10 実施例 1 で得られた化合物 10.0 mg と乳糖 60.0 mg およびコーンスターチ 35.0 mg の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。かくして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

製剤例 2

15 (1) 実施例 1 の化合物	10.0 mg
(2) 乳糖	70.0 mg
(3) コーンスターチ	50.0 mg
(4) 可溶性デンプン	7.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

20 実施例 1 で得られた化合物 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターチ 50.0 mg と混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

製剤例 3

25 (1) 実施例 11 の化合物	5.0 mg
(2) 食塩	20.0 mg
(3) 蒸留水	全量 2 ml とする

実施例 11 で得られた化合物 5.0 mg および食塩 20.0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0 ml とした。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のア

ンプルに充填した。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得た。

製剤例 4

流動層造粒乾燥機 (FD-5 S, (株)パウレック) 中で実施例 1 で得られた化合物
1500 g、乳糖 2025 g およびトウモロコシデンプン 556.5 g を均一に
5 混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース 126 g を溶解した水溶液を噴
霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。得られた造粒物をパー
ミルを用いて直径 1.5 mm のパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。
この整粒末 3927 g をとり、これにクロスカルメロースナトリウム 210 g
とステアリン酸マグネシウム 63 g を加え、タンブラー混合機で混合して打錠
10 用顆粒とする。この顆粒を打錠機で直径 6.5 mm の杵を用いて重量 300 mg
で打錠し裸錠とした。得られた裸錠はドリアコーターコーティング機中でヒドロ
キシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5) とマクロゴール 6000 を
溶解、酸化チタン、三二酸化鉄を分散した液を噴霧し、1 錠当たり 100 mg を
含有する下記処方フィルム錠、約 13500 錠を得た。

錠剤処方：

組 成	配合量 (mg)
(1) 実施例 1 の化合物	100.0
(2) 乳糖	135.0
(3) トウモロコシデンプン	37.1
20 (4) クロスカルメロースナトリウム	15.0
(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
(6) ステアリン酸マグネシウム	4.5
合計 (裸錠)	300.0

フィルム錠処方：

25 (1) 裸錠	300.0
(フィルム成分)	
(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.485
(3) マクロゴール 6000	1.5
(4) 酸化チタン	1.0

(5)三二酸化鉄	0.015
合計	310.0

製剤例 5

5 製剤例 4 に記載の方法に準じて実施例 1 で得られた化合物を 1 錠当たり、25 mg 含有する下記処方フィルム錠約 13500 錠を得た。

錠剤処方：

組 成	配合量 (mg)
(1)実施例 1 の化合物	25.0
(2)乳糖	210.0
10 (3)トウモロコシデンプン	37.1
(4)クロスカルメロースナトリウム	15.0
(5)ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
(6)ステアリン酸マグネシウム	4.5
合計 (裸錠)	300.0

15 フィルム錠処方：

(1)裸錠	300.0
(フィルム成分)	
(2)ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.485
(3)マクロゴール 6000	1.5
20 (4)酸化チタン	1.0
(5)三二酸化鉄	0.015
合計	310.0

製剤例 6

25 製剤例 4 に記載の方法に準じて実施例 1 で得られた化合物を 1 錠当たり、5 mg 含有する下記処方フィルム錠約 13500 錠を得た。

錠剤処方：

組 成	配合量 (mg)
(1)実施例 1 の化合物	5.0
(2)乳糖	230.0

(3) トウモロコシデンブ	37.1
(4) クロスカルメロースナトリウム	15.0
(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
(6) ステアリン酸マグネシウム	4.5

5 合計 (裸錠) 300.0

フィルム錠処方:

(1) 裸錠 300.0

(フィルム成分)

(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 7.485

10 (3) マクロゴール 6000 1.5

(4) 酸化チタン 1.0

(5) 三二酸化鉄 0.015

合計 310.0

製剤例 7

15 製剤例 4 に記載の方法に準じて実施例 1 で得られた化合物を 1 錠当たり、1 mg 含有する下記処方のフィルム錠約 13500 錠を得た。

錠剤処方:

組 成

配合量 (mg)

(1) 実施例 1 の化合物 1.0

20 (2) 乳糖 234.0

(3) トウモロコシデンブ 37.1

(4) クロスカルメロースナトリウム 15.0

(5) ヒドロキシプロピルセルロース 8.4

(6) ステアリン酸マグネシウム 4.5

25 合計 (裸錠) 300.0

フィルム錠処方:

(1) 裸錠 300.0

(フィルム成分)

(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 7.485

(3)マクロゴール6000	1.5
(4)酸化チタン	1.0
(5)三二酸化鉄	0.015
合計	310.0

5 製剤例8

白色ワセリン	40 g
セタノール	10 g
サラシミツロウ	5 g
セスキオレイン酸ソルピタン	5 g
ラウロモクロゴールド	0.5 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.1 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1 g
精製水	適量

10

上記組成からなる局方吸水軟膏(100 g)を予め70℃に加熱して、その溶液中に実施例1で得られた化合物1 gをメタノール20 mlに加熱して溶解した溶液を加えた。同温度で10分間加熱混合し、残存するメタノールを除き、室温まで冷却して吸水軟膏を得た。

試験例1 ホスホジエステラーゼIV阻害作用の測定

20

(1) ヒト脳由来ホスホジエステラーゼ4D3をコードする遺伝子のクローニング

25

ヒト脳 cDNAライブラリーからPCR法でホスホジエステラーゼ4D3をコードする遺伝子のクローニングを行った。1 ngの脳 QUICK-Clone™ cDNA (Clontech社)を鋳型とし、Nemozらが報告(FEBS Letters 384, 97-102 (1996))しているホスホジエステラーゼ4D3遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット: 5'-CCACGATAGCTGCTCAAACAAGAG-3' (配列番号: 1) と 5'-ATAGAAACCCCAAGTCCAATAAAC-3' (配列番号: 2) を各20 pmol ずつ添加し、TaKaRa EX Taq (宝酒造) を使用して、PCR反応をMiniCycler™ (MJ RESERCH社) にて行った(反応条件: 94℃で0.5分間、55℃で0.5分間、72℃で4分間を30サイクル)。そのPCR産物をアガロースゲル電気

泳動し、約2.4kbのDNA断片を回収した。その断片をPfu.DNAポリメラーゼ(STRATAGENE社)で平滑化後、Zero Blunt PCR Cloning Kit (Invitrogen社)を用いて、ホスホジエステラーゼ4D3遺伝子をクローニングした。

(2) 大腸菌発現ベクターの構築

5 上記(1)で得られたプラスミドを制限酵素EcoRI(宝酒造)で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約2.4kbのDNA断片を回収した。そのDNA断片を制限酵素EcoRI(宝酒造)で消化後、BAP(宝酒造)処理したpGEX4T-3(ファルマシア社)とライゲーションした。得られたcDNA断片は、配列番号:3で表わされる塩基配列を有しており、その塩基
10 配列の第74番目~第2092番目に配列番号:4で表わされる表わされるアミノ酸配列がコードされていることが分かった。このcDNA断片をライゲーション液を用いて大腸菌BL21(フナコシ社)に形質転換し、ホスホジエステラーゼ4D3遺伝子を発現する大腸菌(*Escherichia coli*) BL21/pPDE4D3を取得した。

15 (3) 組換え型ヒト脳由来ホスホジエステラーゼ4D3の大腸菌での発現と精製

上記(2)で得られた大腸菌BL21/pPDE4D3を用いて、組換え型ヒト脳由来ホスホジエステラーゼ4D3を取得した。大腸菌での発現および精製はGST Gene Fusion System(ファルマシア社)添付の
20 プロトコールに準じて行った。その結果、目的の約76kDaの組換え型ヒト脳由来ホスホジエステラーゼ4D3を1Lの大腸菌培養液から34mg取得できた。

(4) ホスホジエステラーゼIV阻害作用の測定

96穴プレート(OPTIプレート、パッカー社)に緩衝液[0.5M Tris-HCl(pH7.5)、83mM MgCl₂、17mM EGTA]
25 10μl、上記(1)で得られた組換え型ヒト脳由来ホスホジエステラーゼ4D3(0.0034mg/ml)10μl、超純水65μl、阻害剤サンプル5μl、[³H]cAMP10μlを添加し、30℃にて30分間反応した。反応終了後、SPA beads溶液[18mg/ml Yttrium silicate beads、18

mMZnSO₄] 50 μ l を添加し、約20分間、室温で放置した後、シンチレーションカウンター (Topcount、パッカード社) を用いて測定した。無添加の場合の放射活性 (1020 cpm) に対し、組換え型ヒト脳由来ホスホジエステラーゼ4D3を添加した場合は、28245 cpmの放射活性を示した。

- 5 この反応に各種濃度のホスホジエステラーゼ IVの阻害剤であるロリプラム (BIOMOL Research Laboratories, Inc.) を添加することによりホスホジエステラーゼ活性は阻害され、ロリプラムは約100 nMでこの酵素反応を50%阻害した。本アッセイ系を用いて、本発明の化合物の組換え型ヒト脳由来ホスホジエステラーゼ阻害活性 (IC₅₀値) を測定した。その結果を表23に示す。

〔表23〕

実施例番号	PDE IV 阻害作用 (IC ₅₀ , nM)
39	19.4
45	9.36
149	40.1
157	82.0
179	124
180	123
263	13.7

試験例2 モルモットにおける抗原誘発気道狭窄抑制作用

(1) ウサギ抗卵白アルブミン (OA) 血清の作製

- 15 白色ウサギ (体重 約3 kg; ニュージーランドホワイト: 北山ラベス) に 10% OA (Grade III、シグマ社製) 溶液 0.5 ml とフロイト コンプリート アジュバント (和光純薬社製) 0.5 ml との乳濁液 1.0 ml を筋肉内投与することにより免疫した。この操作を1週間ごとに1回、計4回繰り返した。最終免疫から1週間後に全採血した。採取した血液は室温にて1時間以上静置した後、冷蔵室にてさらに一昼夜静置した。翌日、血清部分を分取し、遠心分離した後 (3000 rpm, 10 min)、

その上清を抗血清として -20°C に保存した。

(2) 抗原誘発による気道狭窄反応

気道狭窄反応は Konzett-Rossler 法の変法にて測定した。体重 400~500g のハートレー系雄性モルモット(日本エスエルシー、静岡)をエーテル麻酔下にて、8~16
 5 倍希釈した抗OA血清 1.0 ml を静脈内投与し、16~24 時間後に実験に使用した。
 ウレタン (1.2 g/kg, i. p.) (アルドリッチ社製) にて麻酔し、気管に気管カニユー
 レを挿管し、自発呼吸を止めるために、ガラミントリエチオダイド (1
 mg/kg, i. v.) (シグマ社製) を投与した。動物は人工呼吸装置 (Harvard model
 683) にて呼吸回数 70 回/分、一回換気量 2~3 ml ならびに初期負荷圧 10 cmH₂O
 10 にて人工換気し、気管カニユーレの側枝より気管内圧を差圧トランスデューサー
 を介して測定した。マレイン酸メピラミン (1.0 mg/kg) (シグマ社製) およびプ
 ロプラノロール (1.0 mg/kg) (シグマ社製) をガラミントリエチオダイド投与 2
 分後に静脈内投与し、さらに2分後にOA抗原 (1.0 mg/kg) を静脈内投与し、気
 道狭窄反応を惹起した。

15 実施例化合物 1mg/kg を 25%ジメチルアセトアミド、25%ポリエチレングリコ
 ール 400, 50%生理食塩液に溶解し、抗原誘発の 5 分前に静脈内投与した。抑制
 率はコントロール群 (25%ジメチルアセトアミド、25%ポリエチレングリコール
 400, 50%生理食塩液の混合液を静脈内投与) との比較により %抑制率を算出した。
 本発明の化合物の抑制率を表 2 4 に示した。

20 [表 2 4]

実施例番号	気道狭窄反応抑制率 (%)
3 9	4 5
4 5	4 4
1 4 9	5 8
1 5 7	5 7
1 7 9	4 6
1 8 0	5 7
2 6 3	5 9

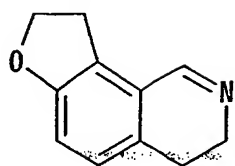
産業上の利用可能性

本発明のフロイソキノリン誘導体は、優れたホスホジエステラーゼ(PDE) IV 阻害作用を有しており、炎症に起因する疾患、例えば気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病などの予防・治療剤として

5 有用である。

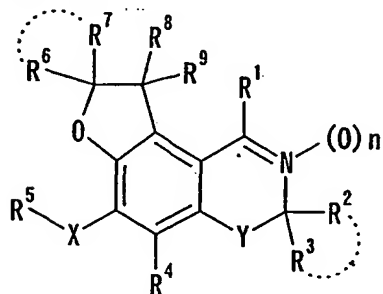
請求の範囲

1. 式



- 5 で表わされる部分構造を有する化合物またはその塩。

2. 式



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいアミノ基を、

- 10 R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、

R^4 は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、

- 15 R^5 は（1）水素原子、（2）置換基を有していてもよい炭化水素基、（3）アシル基、（4）置換基を有していてもよい複素環基または（5）ハロゲン原子を、

R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、

- 20 R^8 および R^9 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

Xは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を、

Yは置換基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を、

nは0または1を示す。〕で表される請求項1記載の化合物。

- 5 3. R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素または複素環を形成してもよく、 R^4 が水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^6 および R^7 がそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素環を形成してもよく、Yが水酸基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を示す請求項2記載の化合物。
- 10 4. R^1 が以下の(i)～(iii)のいずれかを示す：

- (i) (1) ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、(8) C_{3-6} シクロアルキル基、(9) C_{6-14} アリール基、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(12) ヒドロキシ基、(13) アミノ基、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-
- 15
- 20
- 25

- チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する
- 5 5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、
- 10 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、
- 15 C_{6-14} アリールカルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、(20) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{6-14} アリールカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリールカルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ基、(21) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1
- 20 ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員複素環基、(22) ホスホノ基、(23) C_{6-14} アリールオキシ基、(24) ジ- C_{1-6} アルコキシホスホリル基、(25) C_{6-14} アリールチオ基、(26) ヒドラジノ基、(27) イミノ基、(28) オキソ基、(29) ウレイド基、(30) C_{1-6} アルキルウレイド基、(31) ジ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(32) オキシド基および(33) 前記(1)～(32)の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからなる群(以下、置換基A群と略記する)から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル

基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基、

5 (iii) 以下の (ia) ~ (iiia) から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基:

(ia) 水素原子、

(iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロ
10 アルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(iiia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、
ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロ
15 アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子
および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員
複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-
カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄
20 原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または
6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキ
ル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チ
オカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-
チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒
25 素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有
する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アル
キル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリ
ール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子か
ら選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバ

モイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基;

R^2 および R^3 がそれぞれ以下の (i) ~ (iii) のいずれかを示す:

(i) 水素原子、

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選

5 ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノーC₁₋₆アルキルスルファモイル、ジーC₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよびC₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

10 R²とR³は隣接する炭素原子と共に、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₆アラルキル、アミノ、モノーC₁₋₆アルキルアミノ、モノーC₆₋₁₄アリールアミノ、ジーC₁₋₆アルキルアミノ、ジーC₆₋₁₄アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₃₋₈シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；

R⁴が (i) 水素原子、 (ii) シアノ基、

15 (iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、

20 (iv) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノーC₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオ

- カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、または

(v) 式-OR⁴.

(R⁴)は①水素原子、

- ②前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または

- ③前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルチオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカル

- ポニル、 C_{7-16} アラルキルーチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールーチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す)で表される基を;

R^5 が以下の(i) ~ (v)のいずれかを示す:

- (i) 水素原子、
- (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、
- (iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、 C_{6-14} アリールーカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルーチオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルー

- チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する
- 5 5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、
- 10 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、
- 15 (iv) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環、
- (v) ハロゲン原子；
- R^6 および R^7 がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を示し、
- R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリール
- 25 アミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；
- R^8 および R^9 がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6}

アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を；

Xが (i) 結合手、(ii) 酸素原子、(iii) 酸化されていてもよい硫黄原子、

(iv) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していても

5 よい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を有していてもよい窒素原子、

(v) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホル

ミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロア

10 ルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボ

ニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、

C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子およ

び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素

環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カル

15 バモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子

および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員

複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-

チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカ

ルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオ

20 ルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原

子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する

5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-

チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-

チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選

25 ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイ

ル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、

C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールス

ルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフ

イノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィ

ニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を有する窒素原子、または

(vi) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を有する窒素原子を;

Yが①前記置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいメチレン基または②カルボニル基を;

nが0または1を示す請求項2記載の化合物。

5. R^1 が(1)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい複素環基、(3)置換基を有していてもよい脂肪族環状炭化水素基または(4)式 $-L-R^{1a}$ 〔式中、Lはメチレン、カルボニルまたは置換基を有していてもよい窒素原子を、 R^{1a} は水素原子、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す〕で表わされる基である請求項2または3記載の化合物。

6. R^1 が以下の(i)～(iv)のいずれかを示す請求項5記載の化合物:

(i) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基、

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基、

(iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(iv) 式 $-L-R^{1a}$ 〔式中、Lが(a)メチレン、(b)カルボニルまたは

(c)以下の(iia)～(iiia)で置換されていてもよい窒素原子:

(ia) 水素原子、

(iia)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、

25 R^{1a} が (i) 水素原子、

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{6-14} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員芳香族複素環基、

(iii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基を有していてもよい水酸基または

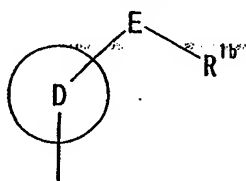
5 (iv) 以下の (ia) ~ (iiia) で置換されていてもよいアミノ基:

(ia) 水素原子、(iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、

- 10 (iiia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子
- 15 および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アル
- 20 キル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリー
- 25

ルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す] で表わされる基。

5 7. R^1 が式



[式中、 R^{1b} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、D環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を、Eは結合手、メチレン、酸素

- 10 原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または式 $-CS-O-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-(CH_2)_k-CO-$ 、 $-NR^{1c}-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-O-CS-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-NR^{1c}-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{1c}-CO-(CH_2)_m-NR^{1c}-$ [式中、 R^{1c} は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアシル基を、kは0または1を、mは0ないし3の整数を示す] で表される基である請求項2記載の化合物。

8. R^{1b} が (i) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または

(ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を；

- 25 D環が (i) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール環、または (ii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を；

Eが以下の(i) ~ (viii)のいずれかを示す:

(i) 結合手、(ii) メチレン、(iii) 酸素原子、(iv) 酸化されていてもよい硫黄原子、

(v) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基を有していてもよい窒素原子、

(vi) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィ

ニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を有する窒素原子、

(vii) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ない

5 し4個含む5ないし14員複素環基を有する窒素原子、

(viii) 式 $-\text{CS}-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1c}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}^{1c}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{1c}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}-\text{CS}-\text{NR}^{1c}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}^{1c}-\text{CO}-\text{NR}^{1c}-(\text{CH}_2)_m-$ または $-\text{NR}^{1c}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{1c}-$ 〔式中、

10 R^{1c} が (ia) 水素原子、(iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基または

(iia) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄

20 原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバ

モイル、モノー C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジー C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

kが0または1を、mが0ないし3の整数を示す]で表される基、
である請求項7記載の化合物。

9. R^{1b} が

- 10 (1) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ジー C_{1-6} アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環 C_{1-6} アルキルカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環 C_{1-6} アルキルカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環アミノ、スルファモイル C_{6-14} アリール、カルボキシ C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{6-14} アリール、カルバモイル C_{6-14} アリール、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル C_{6-14} アリール、および炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環カルバモイル C_{6-14} アリールから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- 20 (2) C_{3-6} シクロアルキル基、
- 25 (3) C_{6-14} アリール基 [この C_{6-14} アリール基は、 C_{1-6} アルコキシ、アミ

ノ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、ホルミルアミノ、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルおよび C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、または

(4) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基[この複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル、カルバモイル、オキソ、および炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよい]を;

D環が(i) C_{6-14} アリール環または(ii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を;

Eが(i) 結合手、(ii) メチレン、(iii) O、(iv) S、(v) SO、(vi) SO_2 、(vii) -NH-、(viii) -N(C_{1-6} アルキル)-、(ix) -N(C_{1-6} アルキル-カルボニル)-、(x) -N(C_{1-6} アルコキシ-カルボニル)-、(xi) -N(C_{1-6} アルキル-スルホニル)-、(xii) -CO-O-、(xiii) -S-CO-、(xiv) 式-(CH_2)_k-CO-[式中、kは0または1を示す]で表される基、(xv) -NR^f-CO-(CH_2)_{m1}-[式中、R^fは水素原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子等から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する複素環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を、m1は0ないし3の整数を示す]で表される基、(xvi) -NR^g-SO₂-(CH_2)_{m2}-[式中、R^gは水素原子または C_{1-6} アルキル-スルホニル基を、m2は0を示す]で表される基、

(xvii) $-\text{SO}_2-\text{NR}^h-(\text{CH}_2)_{m3}-$ [式中、 R^h は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 $m3$ は0または1を示す] で表される基

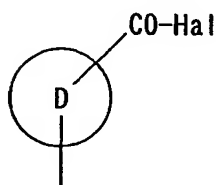
(xviii) $-\text{O}-\text{CS}-\text{NR}^i-(\text{CH}_2)_{m4}-$ [式中、 R^i は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 $m4$ は0または1を示す] で表される基、

5 (xix) $-\text{NR}^j-\text{CO}-\text{NR}^k-(\text{CH}_2)_{m5}-$ [式中、 R^j は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 R^k は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 $m5$ は0または1を示す] で表される基、

(xx) $-\text{NR}^l-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{m6}-\text{NR}^m-$ [式中、 R^l は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 R^m は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 $m6$ は0

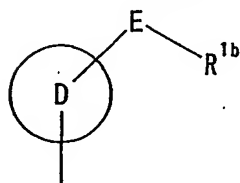
10 または1を示す] で表される基を示す請求項7記載の化合物。

10. R^1 が式

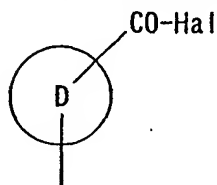


[式中、 Hal はハロゲン原子を、 D 環は請求項7記載と同意義を示す] で表される基である請求項2記載の化合物。

15 11. R^1 が式



[式中、各記号は請求項7記載と同意義を示す] で表される基または式



20 [式中、各記号は請求項7記載と同意義を示す] で表される基を、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^4 が水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、

アシル基または式 $-OR^4$ (R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示す) で表される基を、 R^5 が置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^6 および R^7 がそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^6 と R^7 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 R^8 および R^9 が水素原子を、 X が酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 Y が1または2個の C_{1-6} アルキル基を有していてもよいメチレンを、 n が0または1を示す請求項2記載の化合物。

12. R^1 が

(i) 以下の(1) ~ (23) から選ばれる置換基を1ないし3個有していても

10 よい C_{6-14} アリール基:

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) C_{1-6} アルキル基

[この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルおよびカルボキシから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(4) C_{3-6} シクロアルキル基、

(5) C_{6-14} アリール基

[この C_{6-14} アリール基は、アミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン原子またはカルボキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、ウレイド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) ア

- ミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{6-14} アリール
 キルオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ- C_{1-6}
 アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキルカルボ
 ニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキルカルボニルア
 ミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{6-14} アリールオキシカルボニルアミノおよびヒドロキシ- C_{1-6} アルキル
 -カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- (6) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ- C_{6-14} アリールを有していても
 よい C_{1-6} アルコキシ基、
- 10 (7) C_{6-14} アリールオキシ基、
 (8) カルバモイルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
 (9) カルバモイルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 (10) C_{6-14} アリールチオ基、
 (11) ヒドロキシ基、
- 15 (12) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ない
 し4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基
 [この複素環基は、オキソ、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル
 カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカル
 ボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル-
 20 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキルから選
 ばれる置換基を有していてもよい]、
 (13) カルボキシ基、
 (14) 式-CO-Hal (Halはハロゲン原子を示す) で表される基、
 (15) C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- 25 (16) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (17) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
 (18) スルファモイル基

[このスルファモイル基は、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、オキソ基を有していてもよ

い5ないし8員複素環-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ-C₆₋₁₄アリールから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい]、

(19)式-NR^aR^bで表わされる基

- 5 [R^aおよびR^bはそれぞれ(i)水素原子、(ii)C₁₋₆アルキル、(iii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-C₁₋₆アルキル、(iv)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル、(v)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-メチレン-スルファモイル-C₁₋₆アルキル、(vi)カルバモイル-C₁₋₆アルキル、(vii)
- 10 スルファモイル-C₁₋₆アルキル、(viii)C₁₋₆アルキル-スルホニル、(ix)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(x)ジ-C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₂₋₆アルケニル、(xi)C₆₋₁₄アリール、(xii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環基[この5または6員複素環基は、アミノ、C₁₋₆アルキル-カルボキサミドおよびC₁₋₆アルキル-スルホニルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、(xiii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、(xiv)C₁₋₆アルキルチオ-C₁₋₆アルキル-カルボニル、(xv)C₁₋₆アルキルスルフィニル-C₁₋₆アルキル-カルボニル、(xvi)C₁₋₆アルキルスルホニル-C₁₋₆アルキル-カルボニル、(xvii)アミノ-C₁₋₆アルキル-カルボニル、(xviii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル-アミノ-C₁₋₆アルキル-カルボニル、(xix)C₆₋₁₄アリール-カルボニル、(xx)カルボキシ-C₆₋₁₄アリール-カルボニル、(xxi)C₁₋₆アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ-C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₄アリール-カルボニル、(xxii)ハロゲン原子、オキソまたはC₁₋₆アルコキシ-カルボニルを有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-カルボニル、(xxiii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-C₁₋₆アルキル-カルボニル、(xxiv)C₆₋₁₄アリール-オキシ-カルボニル、(xxv)
- 25

カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(xxvi)カルバモイル、(xxvii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル、(xxviii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノを有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル、(xxix)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-カルバモイル、(xxx) C_{2-6} アルケニル-カルボニル、(xxxi)オキシ基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、

(xxxii) (オキシ基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)(C_{1-6} アルキル)アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiii) (オキシ基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環)(C_{1-6} アルキルカルボニル)アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxxiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキルカルボニル(硫黄原子は酸化されていてもよい)、(xxxv)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、(xxxvi)スルファモイルまたは(xxxvii) C_{1-6} アルキルスルファモイルを示す]、

(20)式- $C(=O)NR^cR^d$ で表わされる基

[R^c および R^d はそれぞれ(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル、(iv)カルボキシ- C_{1-6} アルキル、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、(vi)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、(vii)カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキル、(ix)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルキル、(x)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-アミノ- C_{1-6} ア

ルキル、(xi) スルファモイル- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(xii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-14} アリール、(xiii) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール、(xiv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環[この4ないし10員複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルおよびオキシから選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい]、(xv) C_{6-14} アリール-カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(xvi) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルまたは(xvii) オキソ基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-カルバモイル- C_{1-6} アルキルを示す。]

(21) シアノ基、

(22) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルチオ基、

(23) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイルオキシ基；

(ii) 以下の(1)～(8)から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし14員複素環基：

(1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキル基[このアルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-アミノ、ジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環-カルバモイル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(3) C_{1-6} アルコキシ基、

(4) C_{6-14} アリール基、

- (5) C_{7-16} アラルキル基 [この C_{7-16} アラルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、
- (6) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基 [この4ないし10員複素環基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、オキソ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、
- (7) オキソ基、
- (8) オキシド基；
- (iii) C_{3-6} シクロアルキル基；または
- (iv) 式 $-L'-R^{1a'}$ (L' はメチレン、カルボニルまたは置換基を有していてもよい窒素原子を示し、 $R^{1a'}$ は(1) 水素原子、(2) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(3) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい水酸基、(4) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-アミノ基、(6) C_{6-14} アリール-アミノ基または(7) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環-アミノ基を示す) で表される基を示し、
 R^2 および R^3 がそれぞれ(1) 水素原子、(2) ①ハロゲン原子、② C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルおよび C_{7-16} アラルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい水酸基、③1または2個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルおよび C_{6-14} アリール-カルボニルから選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、④炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれる1ないし3個

のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基、⑤C₁₋₆アルキルで置換されていてよいチオ基、⑥C₁₋₆アルキルースルフィニル基または⑦C₁₋₆アルキルースルホニル基で置換されていてよいC₁₋₆アルキル基または(3)C₁₋₆アルコキシカルボニル基を示し、

5 R²とR³は隣接する炭素原子と共にC₃₋₈シクロアルカンを形成してもよく、

R⁴が(i)水素原子、(ii)シアノ基、(iii)C₁₋₆アルキル基[このC₁₋₆アルキル基は、(1)ハロゲン原子、(2)シアノ基、(3)C₁₋₆アルコキシ基、(4)ヒドロキシ基、(5)アミノ基、(6)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(7)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(8)トリ-C₁₋₆アルキルアンモニウム基、(9)オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(9)C₆₋₁₄アリールチオ、(10)ウレイド、(11)カルボキシ、(12)カルバモイル、(13)C₁₋₆アルコキシカルボニル、(14)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(15)ホルミルアミノおよび(16)C₁₋₆アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい]、
10 (iv)C₂₋₆アルケニル基または(v)ホルミル基を；

Xが結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、-NH-または-N(メチル)-を示し、

20 R⁵が

Xが結合手の時、(i)水素原子、(ii)C₁₋₆アルキル基または(iii)ハロゲン原子を示し、

Xが酸素原子の時、(i)水素原子、(ii)C₁₋₆アルキル基[このC₁₋₆アルキル基は(1)ハロゲン原子、(2)ヒドロキシ基、(3)アミノ基、(4)カルボキシ、(5)カルバモイル、(6)C₁₋₆アルコキシカルボニル、(7)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(8)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、
25 (9)オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、(iii)C₂₋₆アルケニル基

[この C_{2-6} アルケニル基は C_{6-14} アリールを有していてもよい]、(iv) C_{2-6} アルキニル基、(v) C_{3-6} シクロアルキル基、(vi) C_{7-16} アラルキル基、(vii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(viii) C_{6-14} アリール-カルボニル基、(ix) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(x) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル基または(xii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基[この複素環基は C_{6-14} アリールを有していてもよい]を示し、

Xが酸化されていてもよい硫黄原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を、

Xが-NH-または-N(メチル)-の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基[この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい]、(iii) ホルミル、(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(vi) カルバモイル基、(vii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基または(viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル基を示し、

R^6 および R^7 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、

R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカンを形成してもよく、

R^8 および R^9 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、

Yが①1または2個の C_{1-6} アルキルまたは水酸基を有していてもよいメチレン基または②カルボニル基を、

nが0または1を示す請求項2記載の化合物。

13. R^1 が

(i) 以下の(1)~(20)から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール基:

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) C_{1-6} アルキル基[この C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、カル

パモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルボキシから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(4) C_{3-6} シクロアルキル基、

(5) C_{6-14} アリール基

[この C_{6-14} アリール基は、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、

(6) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ- C_{6-14} アリールを有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(7) C_{6-14} アリールオキシ基、

(8) C_{1-6} アルキルチオ基、

(9) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、

(10) C_{6-14} アリールチオ基、

(11) ヒドロキシ基、

(12) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基 [この複素環基は、オキソ、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい]、

(13) カルボキシ基、

(14) 式 $-CO-Ha1$ ($Ha1$ はハロゲン原子を示す) で表される基、

(15) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(16) C_{1-6} アルキル-スルホニル基、

(17) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(18)スルファモイル基 [このスルファモイル基は、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を有していてもよい]、

- 5 (19)式 $-NR^aR^b$ で表わされる基 [R^a および R^b はそれぞれ(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、(v)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ-メチレン-スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(vi)カルバモイル- C_{1-6} アルキル、(vii)スルファモイル- C_{1-6} アルキル、(viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(x)ジ- C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{2-6} アルケニル、(xi) C_{6-14} アリール、(xii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環基 [この複素環基は、アミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキル-スルホニルアミノから選ばれる置換基を有していてもよい]、(xiii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xiv) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xv) C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvi) C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xvii)アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xviii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル-アミノ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xix) C_{6-14} アリール-カルボニル、(xx)カルボキシ- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xxi) C_{1-6} アルキルでエステル化されていてもよいホスホノ- C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール-カルボニル、(xxii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環-カルボニル、(xxiii) C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(xxiv) C_{6-14} アリール-オキシカルボニル、(xxv)カルボキシ- C_{1-6} アルキルまたは (xxvi)カルバモイルを示す]、
- 10
- 15
- 20
- 25

(20) 式 $-C(=O)NR^cR^d$ で表わされる基 [R^c および R^d はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル、(iii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環 $-C_{1-6}$ アルキル、(iv) カルボキシ $-C_{1-6}$ アルキル、(v) C_{1-6} アルコキシ $-$ カルボニル $-C_{1-6}$ アルキル、(vi) ジ $-C_{1-6}$ アルキル アミノ $-C_{1-6}$ アルキル、(vii) カルバモイル $-C_{1-6}$ アルキル、(viii) C_{1-6} アルキル カルバモイル $-C_{1-6}$ アルキル、(ix) 窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環 $-C_{1-6}$ アルキル カルバモイル $-C_{1-6}$ アルキル、(x) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環 $-$ アミノ $-C_{1-6}$ アルキル、(xi) スルファモイル $-C_{6-14}$ アリール $-C_{1-6}$ アルキル、(xii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-14} アリール、(xiii) C_{1-6} アルキル でエステル化されていてもよいホスホノ基を有する C_{1-6} アルキル $-C_{6-14}$ アリール、(xiv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環基 [この複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、オキソから選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよい] または (xv) C_{6-14} アリール $-$ カルバモイル $-C_{1-6}$ アルキルを示す] ;

(ii) 以下の (1) ~ (8) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5 ないし 14 員複素環基 :

(1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキル基 [このアルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ $-$ カルボニル、モノ $-C_{1-6}$ アルキル $-$ アミノ、ジ $-C_{1-6}$ アルキル $-$ アミノ、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル $-$ カルバモイル、オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環基、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ないし 10 員複素環 $-$ カルバモイル、カルバモイ

ル- C_{1-6} アルキル-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]

(3) C_{1-6} アルコキシ基、

(4) C_{6-14} アリール基、

(5) C_{7-16} アラルキル基 [この C_{7-16} アラルキルは、カルボキシ、 C_{1-6} アル

5 コキシ-カルボニル、カルバモイル、ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環-カルバモイルから選ばれる置換基を有していてもよい]、

10 (6) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基 [この4ないし10員複素環基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、オキソ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、

15 (7) オキソ基、

(8) オキシド基；

(iii) C_{3-6} シクロアルキル基；または

(iv) 式- $L'-R^{1a'}$ (L' はメチレン、カルボニルまたは-NH-を示し、 $R^{1a'}$ は(1) 水素原子、(2) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(3) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい水酸基、(4) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-アミノ基、(6) C_{6-14} アリール-アミノ基または(7) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環-アミノ基を示す) で表される基を示し、

R^2 および R^3 がそれぞれ(1) 水素原子、(2) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または(3) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示し、

R^2 と R^3 は隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカンを形成してもよく、

- R^4 が (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は、(1) ハロゲン原子、(2) シアノ基、(3) C_{1-6} アルコキシ基、(4) ヒドロキシ基、(5) アミノ基、(6) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(7) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(8) トリ- C_{1-6} アルキルアンモニウム基、(9) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(10) C_{6-14} アリールチオ、(11) ウレイド、(12) カルボキシ、(13) カルバモイル、(14) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(15) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(16) ホルミルアミノ、(17) C_{1-6} アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい] または (iii) C_{2-6} アルケニル基を;

Xが結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ または $-N$ (メチル) $-$ を示し、 R^5 が

Xが結合手の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) ハロゲン原子を示し、

- 15 Xが酸素原子の時、(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基 [この C_{1-6} アルキル基は (1) ハロゲン原子、(2) ヒドロキシ基、(3) アミノ基、(4) カルボキシ、(5) カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(7) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(8) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(9) オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から
- 20 選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、(iii) C_{2-6} アルケニル基 [この C_{2-6} アルケニル基は C_{6-14} アリールを有していてもよい]、(iv) C_{2-6} アルキニル基、(v) C_{3-6} シクロアルキル基、(vi) C_{7-16} アララルキル基、(vii) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(viii) C_{6-14} アリールカルボニル基、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(x) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(xi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基または(xii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基 [この複素環基は C_{6-14} アリールを有していてもよい] を示し、
- 25

Xが硫黄原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を、

Xが-NH-または-N (メチル)-の時、(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基[この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい]、

- 5 (iii)ホルミル、(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(vi)カルバモイル基、(vii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基または(viii) C_{1-6} アルキル-スルホニル基を示し、

R^6 および R^7 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、

R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と共に C_{3-8} シクロアルカンを形成してもよく、

- 10 R^8 および R^9 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、

Yが水酸基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基を、

nが0または1を示す請求項3記載の化合物。

14. R^2 および R^3 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示す請求項2記載の化合物。

15. R^4 が水素原子を示す請求項2記載の化合物。

- 15 16. R^6 および R^7 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示す請求項2記載の化合物。

17. R^8 および R^9 が水素原子を示す請求項2記載の化合物。

18. nが0を示す請求項2記載の化合物。

19. (i) 2-(メチルスルフィニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド、

- 20 (ii) N-(メチルスルホニル)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、

(iii) N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(iv)

- 25 N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(v) N-メチル-

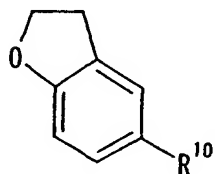
3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(vi) N-エチル-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、

(vii) N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ

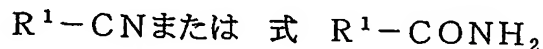
- [2,3-h]イソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-3-イル]アセトアミド、(viii) N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、
 (ix) 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド、(x) N-[2-アミノ-2-オキソエチル]-3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(xi) N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、(xii) N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、(xiii) N-(ヒドロキシメチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド、またはその塩。

20. 請求項2記載の化合物のプロドラッグ。

21. (1) 式

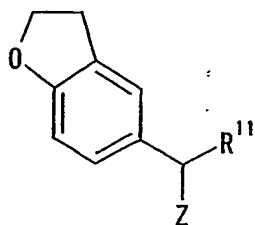


〔式中、 R^{10} は置換基を有していてもよいビニル基またはアリル基を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩と式



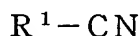
- 20 〔式中、 R^1 は請求項2記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させるか、または

(2) 式



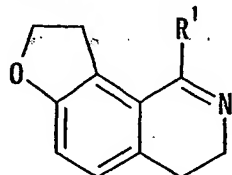
〔式中、 R^{11} は置換基を有していてもよいメチル基を、Zは置換基を有して

もよい水酸基またはハロゲン原子を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩と式



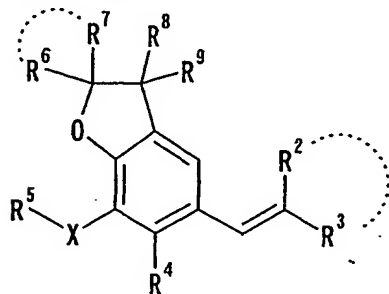
〔式中、 R^1 は請求項2記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と

5 を反応させることを特徴とする式



〔式中、 R^1 は前記と同意義を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の製造法。

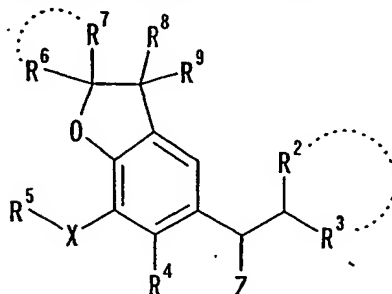
22. 式



10

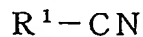
〔式中、各記号は請求項2記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式 R^1-CN または 式 R^1-CONH_2

〔式中、 R^1 は請求項2記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させるか、または



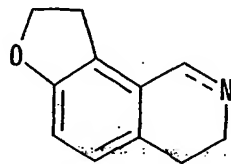
15

〔式中、Zは置換基を有していてもよい水酸基またはハロゲン原子を、他の記号は請求項2記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、R¹は請求項2記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項2記載の化合物の製造法。

23. 式



5 〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩を含有してなるホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。

24. 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

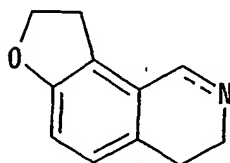
25. 請求項2記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

10 26. ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤である請求項24または25記載の医薬組成物。

27. 炎症性疾患の予防・治療剤である請求項23～26記載の医薬組成物。

28. 喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤である請求項23～26記載の医薬組成物。

15 29. (1) 式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩と (2) 抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物とを組み合わせるなる医薬。

20

30. (1) 請求項1記載の化合物またはその塩と (2) 抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物とを組み合わせるなる医薬。

25

31. (1) 請求項2記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグと (2) 抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗

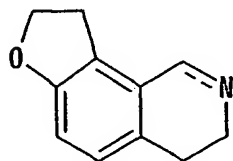
糖尿病用剤から選ばれる薬物とを組み合わせる医薬。

32. 炎症性疾患の予防・治療剤である請求項29～31記載の医薬。

33. 喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤である請求項29～31記載の医薬。

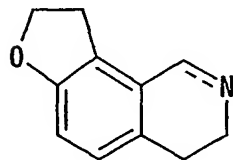
5 34. エシエリヒア コリ BL21/pPDE4D3 (FERM BP-707.5).

35. 哺乳動物に対して式



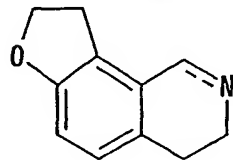
10 [式中、---は単結合または二重結合を示す。] で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ IV 阻害方法。

36. 哺乳動物に対して式



15 [式中、---は単結合または二重結合を示す。] で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法。

37. 哺乳動物に対して式



20 [式中、---は単結合または二重結合を示す。] で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法。

38. 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与する

ことを特徴とするホスホジエステラーゼ IV 阻害方法。

39. 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法。

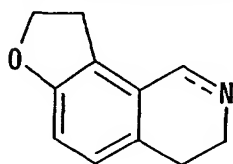
40. 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法。

41. 哺乳動物に対して請求項2記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ IV 阻害方法。

42. 哺乳動物に対して請求項2記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法。

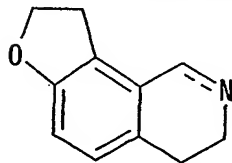
43. 哺乳動物に対して請求項2記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法。

44. 哺乳動物に対して (1) 式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量と (2) 抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法。

45. 哺乳動物に対して (1) 式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の有効量と (2) 抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組

み合わせて投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法。

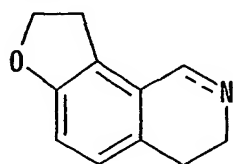
46. 哺乳動物に対して（1）請求項1記載の化合物またはその塩の有効量と（2）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法。

47. 哺乳動物に対して（1）請求項1記載の化合物またはその塩の有効量と（2）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法。

48. 哺乳動物に対して（1）請求項2記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量と（2）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする炎症性疾患の予防・治療方法。

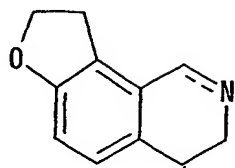
49. 哺乳動物に対して（1）請求項2記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量と（2）抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗コリン剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤および抗糖尿病用剤から選ばれる薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療方法。

50. ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を製造するための式



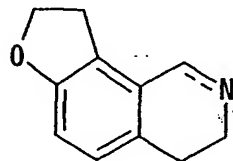
〔式中、 は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用。

51. 炎症性疾患の予防・治療剤を製造するための式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用。

- 5 2. 喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤を製造するための式



〔式中、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩の使用。

- 10 5 3. ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

5 4. 炎症性疾患の予防・治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

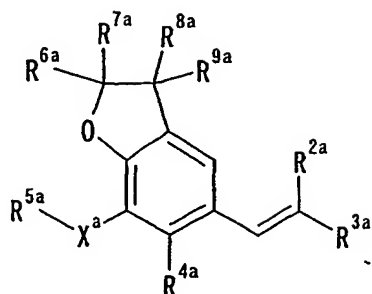
- 15 5 5. 喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

5 6. ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を製造するための請求項 2 記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

5 7. 炎症性疾患の予防・治療剤を製造するための請求項 2 記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

- 20 5 8. 喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患または糖尿病の予防・治療剤を製造するための請求項 2 記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

5 9. 式



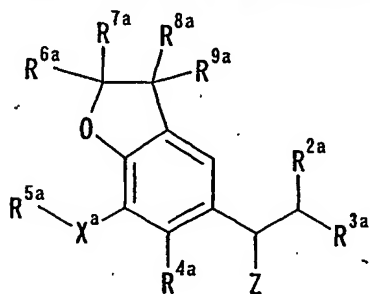
〔式中、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基またはアシル基を示し、

R^{4a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、

R^{5a} は置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を、

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

10 X^a は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を示す。) または式



〔式中、 R^{2a} および R^{3a} はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基またはアシル基を示し、

15 R^{4a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい水酸基を、

R^{5a} は置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を、

20 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、

X^a は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有し

ていてもよい窒素原子を、

Zは置換基を有していてもよい水酸基またはハロゲン原子を示す。) で表される化合物またはその塩。

60. R^{2a} および R^{3a} がそれぞれ以下の (i) ~ (ii) のいずれかを示す:

- 5 (i) (1) ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3) ニトロ基、
(4) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(5) C_{3-6} シクロアルキル基、(6) C_{6-14} アリール基、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(9) ヒドロキシ基、(10) アミノ基、(11) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(12) モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(13) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(14) ジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(15) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキ
- 10
- 15
- 20
- 25

- ルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、(16) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、(17) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ基、(18) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし14員複素環基、(19) ホスホノ基、(20) C_{6-14} アリールオキシ基、(21) ジ- C_{1-6} アルコキシ-ホスホリル基、(22) C_{6-14} アリールチオ基、(23) ヒドラジノ基、(24) イミノ基、(25) オキソ基、(26) ウレイド基、(27) C_{1-6} アルキル-ウレイド基、(28) ジ- C_{1-6} アルキル-ウレイド基、(29) オキシド基および(30) 前記(1)～(29)の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからなる群(以下、置換基B群と略記する)から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基、
- (ii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-

チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールーチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する

5 5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノー C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、ジー C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールーチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノー C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジー C_{1-6} アルキルスルファモイル、

10 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

15 R^{4a} が (i) 水素原子、

(ii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(iii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノー C_{1-6} アルキルーカルバモイル、ジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル、 C_{6-14} アリールーカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルーチオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルーチオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールーチオカル

20

25

ルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオ
 カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原
 子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する
 5 または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル
 -チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール
 -チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選
 ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイ
 ル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、
 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールス
 10 ルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフ
 イノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィ
 ニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから
 選ばれるアシル基、または

(iv) 式-OR^{4a'}

15 (R^{4a'}は①水素原子、

②前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい、
 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} ア
 ラルキル基、または

③前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミ
 20 ル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアル
 キル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニ
 ル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16}
 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および
 酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環
 25 カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバ
 モイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子お
 よび酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複
 素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チ
 オカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカル

ボニル、 C_{7-16} アラルキルーチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールーチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す) で表される基を；

R^5 が以下の (i) ~ (iv) のいずれかを示す：

(i) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

(ii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、 C_{6-14} アリールーカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルーチオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルーチオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールーチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオ

カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、

(iii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環、

(iv) ハロゲン原子；

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を；

X^a が (i) 結合手、(ii) 酸素原子、(iii) 酸化されていてもよい硫黄原子、(iv) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基を有していてもよい窒素原子、

(v) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、

- 5 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルチオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルチオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリールチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルチオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、 C_{6-14} アリールチオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を有する窒素原子、または

(vi) 前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を有する窒素原子を；

Zが(i) 式- OZ^a

- 25 (Z^aは①水素原子、
②前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または

- ③前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す)で表される基または(ii)ハロゲン原子基を示す請求項59記載の化合物。

61. R^{2a} および R^{3a} がそれぞれ(i)①ハロゲン原子、② C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルおよび C_{7-16} アラルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい水酸基、③1または2個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルおよび C_{6-14} アリール-カルボニル

ルから選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、④炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する4ないし10員複素環基、⑤ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいチオ基、⑥ C_{1-6} アルキルースルフィニル基または⑦ C_{1-6} アルキルースルホニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示し、

R^{4a} が(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基[この C_{1-6} アルキル基は、(1)ハロゲン原子、(2) C_{1-6} アルコキシ基、(3)ヒドロキシ基、(4)アミノ基、(5)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(6)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(7)オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基、(8) C_{6-14} アリールチオ、(9)ウレイド、(10)カルボキシ、(11)カルバモイル、(12) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(13)モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(14)ホルミルアミノおよび(15) C_{1-6} アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい]または(iii)ホルミル基を；

X^a が結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、 $-NH-$ または $-N$ (メチル)-を示し、

R^{5a} が

X^a が結合手の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii)ハロゲン原子を示し、
 X^a が酸素原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基[この C_{1-6} アルキル基は(1)ハロゲン原子、(2)ヒドロキシ基、(3)アミノ基、(4)カルボキシ、(5)カルバモイル、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(7)モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(8)ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(9)オキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基から選ばれる置換基を有していてもよい]、(ii) C_{3-6} シクロアルキル基、(iii) C_{7-16} アラルキル基、(iv) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(v) C_{6-14} アリールカルボニル基、(vi) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(vii)モノーまたは

ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(viii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル基または(ix)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし10員複素環基〔この複素環基は C_{6-14} アリールを有していてもよい〕を

5 示し、

X^a が酸化されていてもよい硫黄原子の時、(i) C_{1-6} アルキル基または(ii)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を、

X^a が-NH-または-N(メチル)-の時、(i) C_{1-6} アルキル基〔この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい〕、(ii)ホルミル、(iii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(v)カルバモイル基、(vi)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基または(vii) C_{1-6} アルキル-スルホニル基を示し、

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} および R^{9a} がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、

15 Zが(i) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよい水酸基または(ii)ハロゲン原子を示す請求項59記載の化合物。

62. 請求項2記載の化合物またはその塩を製造するための請求項59記載の化合物またはその塩の使用。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Furoisoquinoline Derivatives, Their Production and Use

<130> 2701WOOP

<150> JP2000-087121

<151> 2000-03-23

<160> 4

<210> 1

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

ccacgatagc tgctcaaaca agag 24

<210> 2

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 2

atagaaaccc caagtcgaat aaac 24

<210> 3

<211> 2435

<212> DNA

<213> Human

<222> (74)... (2092)

<400> 3

gaattcatct gtaaaaatca ctacatgtaa cgtaggagac aagaaaaata ttaatgacag 60

aagatctgcg aacatgatgc acgtgaataa ttttcccttt agaaggcatt cctggatatg 120

ttttgatgtg gacaatggca catctgcggg acggagtccc ttggatccca tgaccagccc 180

aggatccggg ctaattctcc aagcaaatit tgtccacagt caacgacggg agtccttcc 240
 gtatcgatcc gacagcgait atgacctctc tccaaagict atgtcccgga actcctccat 300
 tgccagtgat atacacggag atgacttgat tgtgactcca ttigtctagg tcttggccag 360
 tctgcgaact glacgaaaca actttgctgc attaactaat ttgcaagatc gagcacctag 420
 caaaagatca cccatgtgca accaaccatc catcaacaaa gccaccataa cagaggaggc 480
 ctaccagaaa ctggccagcg agacctgga ggagctggac tgggtcttgg accagctaga 540
 gaccttacag accaggcact ccttcagtga gatggcctcc aacaagtita aaaggatgt 600
 taatcgggag ctacccatc tctctgaaat ggtcgggtct ggaaatcaag tgcagagtt 660
 tataatcaac acatcttag ataagcaaca tgaagtggaa attccttctc caactcagaa 720
 ggaaaaggag aaaaagaaaa gaccaatgtc tcagatcagt ggagtcaaga aattgatgca 780
 cagctctagt ctgactaatt caagtatccc aaggtttgga gttaaaactg aacaagaaga 840
 tgtccttgcc aaggaactag aagatgtgaa caaatggggt ctcatgttt tcagaatagc 900
 agagttgtct ggtaaccggc ccttgactgt tatcatgcac accattttc aggaacggga 960
 tttattaaaa acatttaaaa ttccagtaga tactttaatt acatatctta tgactctcga 1020
 agaccattac catgctgatg tggcctatca caacaatate catgctgcag atgtgttcca 1080
 gtctactcat gtgctattat ctacacctgc ttggagggt gtgtttacag atttggagat 1140
 tcttgagca atttttgcca gtgcaataca tgaigtatag catcctgggt tgtccaatca 1200
 atttctgac aatacaaact ctgaactgc ctgtatgtac aatgattcct cagtctttaga 1260
 gaaccatcat ttggctgtgg gctttaaat gcttcaggaa gaaaactgtg acattttcca 1320
 gaatttgacc aaaaaacaaa gacaatcttt aaggaaaatg gtcattgaca tcttacttgc 1380
 aacagataig tcaaaacaca tgaatctact ggctgatttg aagactatgg ttgaaactaa 1440
 gaaagtgaca agctctggag ttcttcttct tgataattat tccgatagga ttcaggttct 1500
 tcagaatatg gtgcactgtg cagatctgag caaccaaca aagccctctc agctgtaccg 1560
 ccagtggacg gaccggataa tggaggagti ctccgcca ggagaccgag agagggaacg 1620
 tggcatggag ataagcccca tgtgtgacaa gcacaatgt tccgtggaaa aatcacaggt 1680
 gggcttcata gactatattg ttcatccct ctgggagaca tgggcagacc tcttccacc 1740
 tgacgccag gatattttgg acactttgga ggacaatct gaatggtagc agagcacaat 1800
 ccttcagagc cctctctctg cactgaatga cccagaggag ggccggcagg gtcaaaactga 1860
 gaaattccag ttigaactaa cttagagga agatggtagc tcagacacgg aaaaggacag 1920

tggcagtc aa g tggagaag acactagctg cagtgcctcc aagactcttt gtactcaaga 1980
 ctgagagctt actgaaattc ccttgaatga acaggttgaa gaggaggcag taggggaaga 2040
 agaggaaagc cagcctgaag cctgtgtcat agatgatcgt tctccigaca cgtaacagtg 2100
 caaaaacttt caigcctttt ttttttttaa gtagaaaaat tgtttccaaa gtgcaigtca 2160
 catgccacaa ccacggtcac accicactgt catctgccag gacgtttgtt gaacaaaact 2220
 gaccttgaet actcagtc aa ggcctcagga atctctgaac cagttttttt acctccaigt 2280
 tcatccgagc aaggtggaca tcttcacgaa cagcgttttt aacaagattt cagcttggta 2340
 gagctgacaa agcagataaa atctactcca aattattttc aagagagtgt gacicatcag 2400
 gcagcccaaa agtttatgg acttgggggtt tctat 2435

<210> 4

<211> 673

<212> PRT

<213> Human

<400> 4

Met Met His Val Asn Asn Phe Pro Phe Arg Arg His Ser Trp Ile Cys
 1 5 10 15
 Phe Asp Val Asp Asn Gly Thr Ser Ala Gly Arg Ser Pro Leu Asp Pro
 20 25 30
 Met Thr Ser Pro Gly Ser Gly Leu Ile Leu Gln Ala Asn Phe Val His
 35 40 45
 Ser Gln Arg Arg Glu Ser Phe Leu Tyr Arg Ser Asp Ser Asp Tyr Asp
 50 55 60
 Leu Ser Pro Lys Ser Met Ser Arg Asn Ser Ser Ile Ala Ser Asp Ile
 65 70 75 80
 His Gly Asp Asp Leu Ile Val Thr Pro Phe Ala Gln Val Leu Ala Ser
 85 90 95
 Leu Arg Thr Val Arg Asn Asn Phe Ala Ala Leu Thr Asn Leu Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Pro Ser Lys Arg Ser Pro Met Cys Asn Gln Pro Ser Ile Asn
115 120 125
Lys Ala Thr Ile Thr Glu Glu Ala Tyr Gln Lys Leu Ala Ser Glu Thr
130 135 140
Leu Glu Glu Leu Asp Trp Cys Leu Asp Gln Leu Glu Thr Leu Gln Thr
145 150 155 160
Arg His Ser Val Ser Glu Met Ala Ser Asn Lys Phe Lys Arg Met Leu
165 170 175
Asn Arg Glu Leu Thr His Leu Ser Glu Met Ser Arg Ser Gly Asn Gln
180 185 190
Val Ser Glu Phe Ile Ser Asn Thr Phe Leu Asp Lys Gln His Glu Val
195 200 205
Glu Ile Pro Ser Pro Thr Gln Lys Glu Lys Glu Lys Lys Lys Arg Pro
210 215 220
Met Ser Gln Ile Ser Gly Val Lys Lys Leu Met His Ser Ser Ser Leu
225 230 235 240
Thr Asn Ser Ser Ile Pro Arg Phe Gly Val Lys Thr Glu Gln Glu Asp
245 250 255
Val Leu Ala Lys Glu Leu Glu Asp Val Asn Lys Trp Gly Leu His Val
260 265 270
Phe Arg Ile Ala Glu Leu Ser Gly Asn Arg Pro Leu Thr Val Ile Met
275 280 285
His Thr Ile Phe Gln Glu Arg Asp Leu Leu Lys Thr Phe Lys Ile Pro
290 295 300
Val Asp Thr Leu Ile Thr Tyr Leu Met Thr Leu Glu Asp His Tyr His
305 310 315 320
Ala Asp Val Ala Tyr His Asn Asn Ile His Ala Ala Asp Val Val Gln
325 330 335

Ser Thr His Val Leu Leu Ser Thr Pro Ala Leu Glu Ala Val Phe, Thr
 340 345 350
 Asp Leu Glu Ile Leu Ala Ala Ile Phe Ala Ser Ala Ile His Asp Val
 355 360 365
 Asp His Pro Gly Val Ser Asn Gln Phe Leu Ile Asn Thr Asn Ser Glu
 370 375 380
 Leu Ala Leu Met Tyr Asn Asp Ser Ser Val Leu Glu Asn His His Leu
 385 390 395 400
 Ala Val Gly Phe Lys Leu Leu Gln Glu Glu Asn Cys Asp Ile Phe Gln
 405 410 415
 Asn Leu Thr Lys Lys Gln Arg Gln Ser Leu Arg Lys Met Val Ile Asp
 420 425 430
 Ile Val Leu Ala Thr Asp Met Ser Lys His Met Asn Leu Leu Ala Asp
 435 440 445
 Leu Lys Thr Met Val Glu Thr Lys Lys Val Thr Ser Ser Gly Val Leu
 450 455 460
 Leu Leu Asp Asn Tyr Ser Asp Arg Ile Gln Val Leu Gln Asn Met Val
 465 470 475 480
 His Cys Ala Asp Leu Ser Asn Pro Thr Lys Pro Leu Gln Leu Tyr Arg
 485 490 495
 Gln Trp Thr Asp Arg Ile Met Glu Glu Phe Phe Arg Gln Gly Asp Arg
 500 505 510
 Glu Arg Glu Arg Gly Met Glu Ile Ser Pro Met Cys Asp Lys His Asn
 515 520 525
 Ala Ser Val Glu Lys Ser Gln Val Gly Phe Ile Asp Tyr Ile Val His
 530 535 540
 Pro Leu Trp Glu Thr Trp Ala Asp Leu Val His Pro Asp Ala Gln Asp
 545 550 555 560

Ile Leu Asp Thr Leu Glu Asp Asn Arg Glu Trp Tyr Gln Ser Thr Ile

565

570

575

Pro Gln Ser Pro Ser Pro Ala Pro Asp Asp Pro Glu Glu Gly Arg Gln

580

585

590

Gly Gln Thr Glu Lys Phe Gln Phe Glu Leu Thr Leu Glu Glu Asp Gly

595

600

605

Glu Ser Asp Thr Glu Lys Asp Ser Gly Ser Gln Val Glu Glu Asp Thr

610

615

620

Ser Cys Ser Asp Ser Lys Thr Leu Cys Thr Gln Asp Ser Glu Ser Thr

625

630

635

640

Glu Ile Pro Leu Asp Glu Gln Val Glu Glu Glu Ala Val Gly Glu Glu

645

650

655

Glu Glu Ser Gln Pro Glu Ala Cys Val Ile Asp Asp Arg Ser Pro Asp

660

665

670

Thr

673

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D491/048, C07D453/02, C07D519/00, A61K31/4741, A61P43/00, A61P29/00, A61P11/00, A61P11/06, A61P19/02, A61P37/06, A61P3/10, C12N1/20, C12N15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D491/048, C07D453/02, C07D519/00, A61K31/4741, A61P43/00, A61P29/00, A61P11/00, A61P11/06, A61P19/02, A61P37/06, A61P3/10, C12N1/20, C12N15/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 1-246272, A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 October, 1989 (02.10.89), Claims (Family: none)	59-61
X	DE, 2045371, A (J.R.Geigy AG), 18 March, 1971 (18.03.71), Claims & FR, 2070692, A & GB, 1275164, A	59-61
A	PINTO DE SOUZA E. et al., "Synthesis and biological activity..2H-pyrano[2,3-h]isoquinoline-1,8-dione", Indian Journal of Chemistry, Vol.33B, 1994, pp.552-555	1-33, 50-62
Y	NEMOZ G. et al., "Identification of cyclic AMP.. mononuclear cells", FEBS letters, Vol.384, 1996, pp.97-102, esp., Fig. 2	34
Y	FUHRMANN M. et al. "Indentification and Function ... Epithelial Cells", Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., Vol.20, 1999, pp.292-302, esp., table 2	34
Y	WO, 95/03069, A1 (NORTH AMERICAN VACCINE, INC.),	34

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
08 June, 2001 (08.06.01)

Date of mailing of the international search report
19 June, 2001 (19.06.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02277

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	02 February, 1995 (02.02.95), page 8 & EP, 724455, A1 & US, 6153406, A & JP, 9-500537, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02277

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35-49
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 35 to 49 involve methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention as set forth in claim 34 relates to *Escherichia coli* expressing phosphodiesterase 4D3 gene. Since this bacterium is used for testing the pharmacological effect of the compound as set forth in claim 1, there is no special technical feature common to claims 34 and 1. Such being the case, claim 1 is not considered as complying with the requirement of unity of invention to the specified invention of claim 1.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.⁷ C07D491/048, C07D453/02, C07D519/00, A61K31/4741, A61P43/00, A61P29/00, A61P11/00, A61P11/06, A61P19/02, A61P37/06, A61P3/10, C12N1/20, C12N15/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.⁷ C07D491/048, C07D453/02, C07D519/00, A61K31/4741, A61P43/00, A61P29/00, A61P11/00, A61P11/06, A61P19/02, A61P37/06, A61P3/10, C12N1/20, C12N15/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 1-246272, A(キッセイ薬品工業株式会社), 2. 10月. 1989 (02. 10. 89), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	59-61
X	DE, 2045371, A(J. R. Geigy AG), 18. 3月. 1971 (18. 03. 71), 請求の範囲 & FR, 2070692, A & GB, 1275164, A	59-61.
A	PINTO DE SOUZA E. et al. 「Synthesis and biological activity ・ 2H-pyrano[2, 3-h]isoquinoline-1, 8-dione」, Indian Journal of Chemistry, Vol. 33B, 1994, p. 552-555	1-33, 50-62

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 06. 01

国際調査報告の発送日

19.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

福井 悟



4C

9160

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

文献の シグリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	NEMOZ G. et al. 「Identification of cyclic AMP · · mononuclear cells」, FEBS letters, Vol. 384, 1996, p. 97-102, 特に図 2	34
Y	FUHRMANN M. et al. 「Indentification and Function . . . Epithelial Cells」, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., Vol. 20, 1999, p. 292-302, 特に表 2	34
Y	WO, 95/03069, A1 (NORTH AMERICAN VACCINE, INC.), 2. 2月. 1995 (02. 02. 95), 8 頁 & EP, 724455, A1 & US, 6153406, A & JP, 9-500537, A	34

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35-49 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲35-49に係る発明は人の身体の治療による処置方法を包含するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

請求の範囲34に係る発明は、ホスホジエステラーゼ4D3遺伝子を発現する大腸菌の発明であり、かかる菌は単に請求の範囲1等に記載されている化合物の薬理作用を試験するためのものであるから、請求の範囲34と請求の範囲1が特別の技術的特徴を共有するものとはいえない。よって、請求の範囲34は特定発明である請求の範囲1に対して単一性の要件を満足しない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.